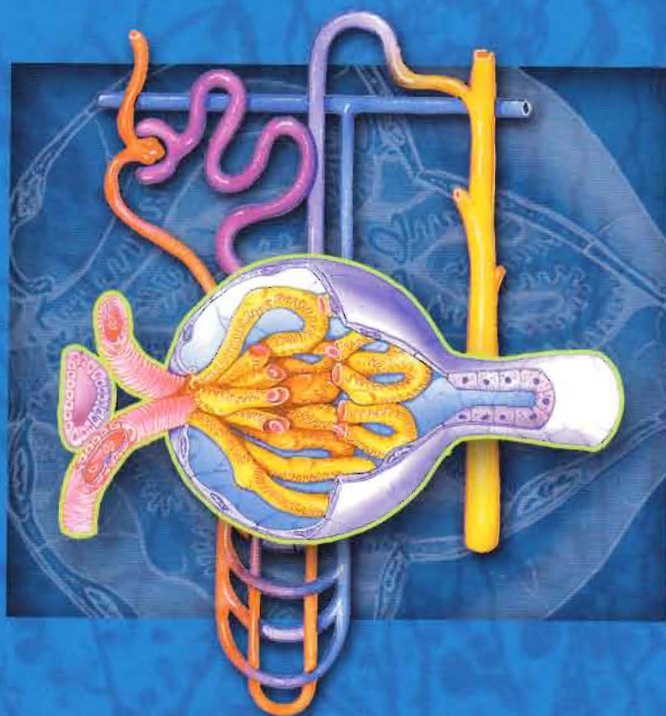
Leslie P. Gartner
James L. Hiatt

ATLAS EN COULEUR D'HISTOLOGIE

Nouvelles traduction et adaptation françaises sous la direction de

Jean-François Bernaudin



2e édition française





Éditions Pradel

Chapitre 1

Cellule

Les cellules ne constituent pas seulement les unités de base du corps humain, mais servent également à exécuter toutes les activités dont l'organisme dépend pour sa survie. Bien qu'il existe plus de 200 types cellulaires différents, la plupart des cellules possèdent des propriétés communes, qui leur permettent d'exercer leurs rôles variés. Le constituant vivant de la cellule est appelé **protoplasme** ; il est subdivisé en **cytoplasme** et **nucléoplasme**.

CYTOPLASME

Plasmalemme

Les cellules possèdent une membrane, le **plasmalemme**, qui constitue une barrière structurale et sélective entre la cellule et le monde extérieur. Le plasmalemme est une *double couche* phospholipidique dans laquelle sont inclus des protéines intégrales, des protéines périphériques et du cholestérol, et qui sert à la reconnaissance intercellulaire, à l'exocytose et à l'endocytose, qui contient des récepteurs pour des molécules de signalisation et joue un rôle d'initiation et de contrôle dans le système des seconds messagers. Les matériaux peuvent pénétrer dans la cellule par **pinocytose** (molécules), ou par **phagocytose** (particules), et peuvent quitter la cellule de façon ***constitutive*** *(sans manteau de clathrine) ou* ***contrôlée*** *(dépendant d'un manteau de clathrine)*. Les cellules possèdent des organites distincts, dont la plupart sont constitués de membranes, similaires mais non identiques au plasmalemme.

Mitochondries

Les **mitochondries** sont constituées d'une membrane externe et d'une membrane interne qui est repliée pour former des **crêtes**. Elles interviennent dans la **production d'ATP**, par l'intermédiaire de la phosphorylation oxydative, et dans la **synthèse** de certains **lipides** et **protéines**. Ces organites possèdent dans leur matrice des molécules d'ADN circulaire. Les mitochondries se multiplient par un mécanisme de **fission binaire**.

Réticulum endoplasmique

Le **réticulum endoplasmique** est composé de tubules, de sacs et de feuillets aplatis de membranes qui délimitent une grande partie de l'espace intracellulaire. Le **réticulum endoplasmique rugueux** (rER), dont la surface cytoplasmique possède des récepteurs pour les ribosomes et les particules de reconnaissance du signal, joue un rôle dans la **synthèse et la modification des protéines** qui doivent être **empaquetées**, et dans la synthèse des lipides des membranes et des protéines. Le **réticulum endoplasmique lisse** participe à la synthèse du **cholestérol** et des **lipides**, et à la **détoxication** de certains médicaments et toxiques.

Ribosomes

Les **ribosomes** sont des structures protéiques bipartites contenant une grande quantité d'**ARN ribosomal**. Ces organites existent soit sous forme libre dans le cytosol, soit attachés à la surface du réticulum endoplasmique rugueux et à la membrane extérieure de l'enveloppe nucléaire. Les ribosomes forment avec les ARNm des complexes appelés **polysomes**, responsables de la synthèse protéique. La formation d'un **peptide signal** indique que les polysomes doivent s'attacher au réticulum endoplasmique rugueux, afin de produire une protéine devant être empaquetée dans l'appareil de Golgi. Les protéines qui doivent rester non empaquetées sont synthétisées sur les polysomes flottant librement dans le cytosol.

Appareil de Golgi et réseau trans-Golgien

L'**appareil de Golgi** est composé d'un ensemble de citernes aplaties liées aux membranes, arrangées en compartiments (faces) ***cis***, **médian** et *trans* ; il sert à la **modification** et à l'**empaquetage** des macromolécules synthétisées à la surface du réticulum endoplasmique rugueux. Les macromolécules passent du réticulum endoplasmique rugueux aux citernes *cis* grâce à des **vésicules de transfert**, et du compartiment *cis* aux compartiments médian et *trans* par l'intermédiaire de vésicules non recouvertes de clathrine. Les oligosaccharides lysosomiaux sont phosphorylés dans le compartiment *cis* ; les groupes mannose sont enlevés et d'autres résidus sucrés sont ajoutés dans le compartiment médian ;

Voir les schémas 1.1-1.4.

l'addition de galactose ou d'acide sialique et la sulfatation de résidus particuliers se déroulent dans le compartiment *trans*. L'**exportation** et l'empaquetage final des macromolécules se passent dans le **réseau trans-Golgien** (**RTG**).

Endosomes

Les **endosomes** sont des compartiments intermédiaires intracellulaires utilisés aussi bien dans la destruction des substances endocytées, phagocytées ou autophagocytées, que dans la formation des lysosomes. Les endosomes possèdent dans leur membrane des **pompes à protons**, libérant des ions H^+ dans les endosomes, et acidifiant ainsi le contenu de ce compartiment.

Lysosomes

Les **lysosomes** sont formés après utilisation des endosomes comme compartiment intermédiaire. Les membranes comme les enzymes lysosomiales sont fabriquées dans l'appareil de Golgi et distribuées par des vésicules séparées dans le **compartiment endosomal**, formant des endolysosomes, subissant ensuite une maturation en lysosomes. Les lysosomes sont des vésicules limitées par une membrane contenant différents **enzymes hydrolytiques** qui agissent dans la **digestion intracellulaire** en dégradant les macromolécules, les particules phagocytées (**phagolysosomes**) et les matériaux autophagocytés (**autophagolysosomes**). Les résidus non dégradables de cette digestion lysosomiale demeurent fréquemment dans la cellule, inclus dans des vésicules appelées **corps résiduels**.

Peroxysomes

Les **peroxysomes** sont des organites entourés d'une membrane, abritant des **enzymes oxydatives** et la **catalase**. Ils interviennent dans la formation de radicaux libres et de peroxyde d'hydrogène qui détruisent différentes substances, et dans la protection cellulaire grâce à la dégradation du péroxyde d'hydrogène par la catalase. Ils servent aussi à la **détoxication** de certaines toxiques et dans l'élongation de certains acides gras au cours de la **synthèse lipidique**. Les peroxysomes sont tous issus de peroxysomes préexistants par un mécanisme de **fission**.

Cytosquelette

Le **cytosquelette** est composé d'un réseau filamenteux de protéines, qui non seulement constitue le canevas structural de la cellule, mais sert également à compartimentaliser le cytosol en régions apparaissant fonctionnellement distinctes. De plus, le cytosquelette permet de **transporter** des matériaux d'une région à l'autre de la cellule et donne à la cellule la capacité de se **mouvoir** et de se diviser. Les constituants du cytosquelette sont les **microtubules** (constitués de protofilaments d'α et de ß-tubuline), les **filaments fins** (d'actine), les **filaments intermédiaires**, et les **filaments épais**. Les microtubules forment également **l'axonème des cils** et **des flagelles** et le squelette des centrioles.

Inclusions

Les **inclusions** cytoplasmiques telles que lipides, glycogène, granules de sécrétion et pigments sont également des constituants importants du cytoplasme. La plupart de ces inclusions sont, par nature, transitoires, mais certains pigments, comme la lipofuscine, résident de façon permanente dans certaines cellules.

NOYAU

Le **noyau** est contenu dans **l'enveloppe nucléaire**, composée d'une **membrane nucléaire interne**, d'une **membrane nucléaire externe**, limitant l'**espace périnucléaire**. La membrane nucléaire externe est couverte de ribosomes et est en continuité avec le réticulum endoplasmique rugueux. Les **complexes des pores nucléaires** fournissent des voies de passages contrôlées permettant l'échange de matériels entre le cytoplasme et le nucléoplasme. Le noyau contient les **chromosomes** et il est le siège de la **synthèse des ARN**. Les **ARNm** comme les **ARNt** sont transcrits dans le noyau, tandis que les **ARNr** sont transcrits dans le **nucléole**. Le nucléole est également le siège de l'assemblage des protéines ribosomales et des ARNr dans les petites et grandes sous-unités des ribosomes.

CYCLE CELLULAIRE

Le **cycle cellulaire** est divisé en quatre phases : G_1, S, G_2 et M. Au cours de la phase de présynthèse $\mathbf{G_1}$, la cellule accroît sa taille et son contenu en organites. Au cours de la phase **S**, l'ADN et les centrioles sont répliqués. Pendant la phase $\mathbf{G_2}$, la cellule accumule l'ATP, la réplication des centrioles s'achève, et la tubuline s'accumule en vue de la formation du fuseau. On appelle également les phases G_1, S et G_2 l'**interphase**. **M** représente la **mitose**, subdivisée en prophase, prométaphase, métaphase et télophase, qui conduit à la division de la cellule et de son matériel génétique en deux cellules filles exactement identiques.

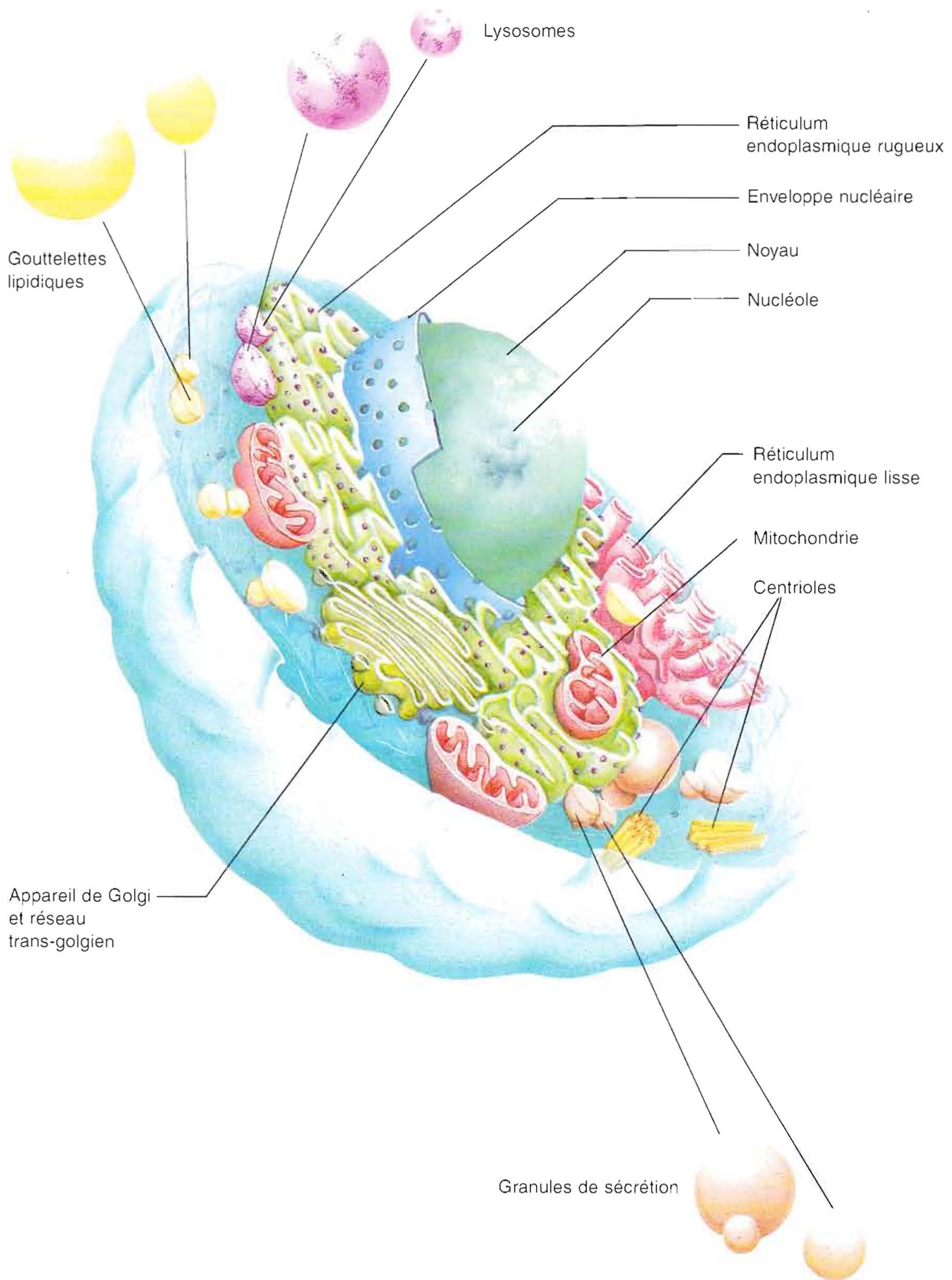


SCHÉMA 1.1. Cellule

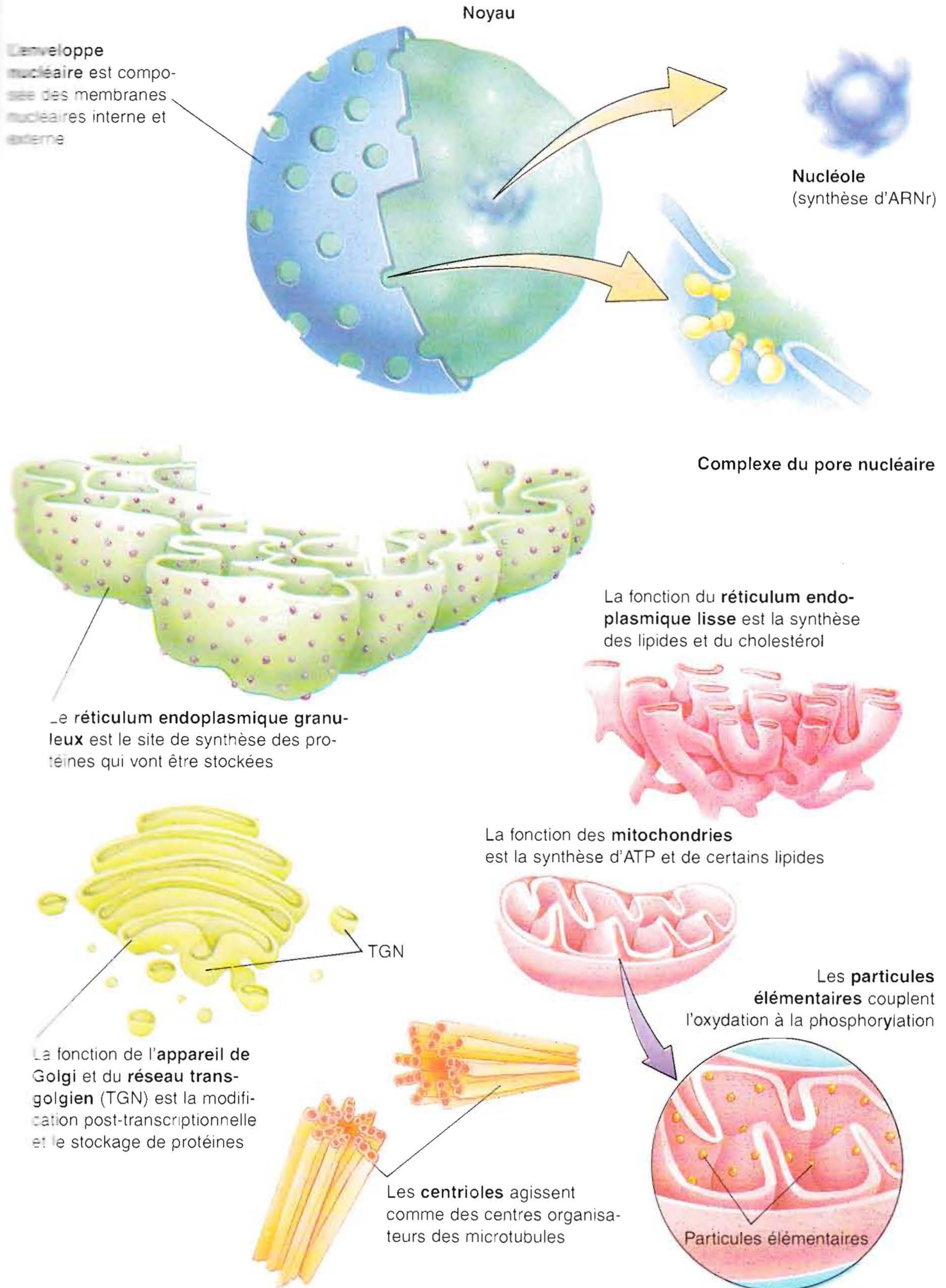


SCHÉMA 1.2. Organites

Résumé de l'histophysiologie

I. Membranes et transports membranaires

Le caractère fluide du plasmalemme est une caractéristique importante pour la synthèse des membranes, l'endocytose et l'exocytose, de même que pour le **trafic membranaire**, et la conservation de la membrane lorsqu'elle est mobilisée à travers les différents compartiments cellulaires. Le degré de fluidité est directement influencé par la température et le degré d'insaturation des queues d'acides gras des phospholipides membranaires, et indirectement par le taux de cholestérol présent.

Le transport à travers la membrane cellulaire peut être **passif**, le long d'un gradient ionique ou de concentration (**diffusion simple** ou **diffusion facilitée** par l'intermédiaire d'un canal ionique ou de protéines de transport ; ne requiert pas d'énergie) ou **actif** (nécessitant de l'énergie, le plus souvent contre un gradient). Les **canaux ioniques** protéiques peuvent être **non contrôlés ou contrôlés**. Les premiers sont toujours ouverts, les seconds nécessitent la présence d'un stimulus (modification du voltage, stimulus mécanique, présence d'un ligand, protéine G, substance neurotransmettrice, etc.) qui ouvre la barrière. Ces **ligands** comme les **substances neurotransmettrices** appartiennent au groupe des molécules signalisatrices.

Les **molécules signalisatrices** sont soit hydrophobes (liposolubles), soit hydrophiles et servent à la communication intercellulaire. Les molécules liposolubles diffusent à travers la membrane cellulaire et activent des **systèmes de messagers intracellulaires** en se liant à des récepteurs situés dans le cytoplasme ou dans le noyau. Les molécules signalisatrices hydrophiles sont à l'origine d'une série de réponses spécifiques par l'intermédiaire de leur liaison à des **récepteurs** (protéines intégrales) incluses dans la membrane cellulaire.

Les récepteurs permettent l'endocytose de ligands à une concentration beaucoup plus importante que celle qui serait possible en l'absence de récepteurs. Ce mécanisme est appelé **endocytose médiée par des récepteurs** et implique la formation de **vésicules d'endocytose recouvertes de clathrine** qui, une fois dans la cellule, perdent leur manteau de clathrine et fusionnent avec des vésicules de découplage formant un **CURL** (pour *compartment for uncoupling receptors and ligands* en anglais, ou compartiment de découplage des récepteurs et de leurs ligands). Les récepteurs et leurs ligands sont désassemblés dans ce compartiment, permettant ainsi le recyclage des récepteurs dans la membrane cellulaire. Les ligands sont retenus dans le CURL, alors appelé **endosome précoce** (pH 6).

Deux groupes de vésicules recouvertes de clathrine dérivant du réseau trans-golgien convoient les enzymes lysosomiales et les membranes lysosomiales (contenant les **pompes à protons** ATP dépendantes) vers l'**endosome tardif** (pH 5), qui fusionne probablement avec l'endosome précoce, formant un type particulier de **lysosome** appelé **corps multivésiculaire**. Les hydrolases des lysosomes dégradent le ligand, relarguant les substances utiles pour la cellule, tandis que les reliquats du ligand non dégradables peuvent persister dans le cytoplasme dans les vésicules ou **corps résiduels**.

II. Synthèse protéique et exocytose

La synthèse protéique nécessite un ARNm détenteur du code, des ARNt porteurs d'acides aminés et des **ribosomes**. Les protéines qui ne seront pas empaquetées sont synthétisées sur des ribosomes dans le cytosol, tandis que les **protéines non-cytosoliques** (sécrétées, lysosomales et membranaires) sont synthétisées sur les ribosomes du **réticulum endoplasmique rugueux (rER)**. Le complexe ARNm-ribosomes est appelé **polysome**.

D'après l'hypothèse du signal, les ARNm qui codent pour des protéines non-cytosoliques possèdent un segment initial constant, le **codon signal**, qui code pour un ***peptide signal***. Lorsque l'ARNm entre dans le cytoplasme, il s'associe à la petite unité d'un ribosome. La petite sous-unité présente un site de liaison pour l'ARNm et deux sites (P et A) pour les ARNt.

Une fois que le processus d'initiation est achevé, le **codon d'initiation** (AUG pour l'acide aminé méthionine) est reconnu et l'**ARNt initiateur** (portant la méthionine) est attaché au **site P** (site de liaison du peptidyl-ARNt), la grande sous-unité du ribosome peut s'attacher et la synthèse protéique peut commencer. Le codon suivant est reconnu par l'ARNt acylé correspondant, qui se lie ensuite au **site A** (site de liaison d'un aminoacyl-ARNt). La méthionine est détachée de l'ARNt initiateur (au niveau du site P) et une **liaison peptidique** se forme entre les deux acides aminés (formant un **dipeptide**). L'ARNt initiateur se détache du ribosome, et l'ARNt portant le dipeptide se déplace du site A sur le site P libéré.

Le codon suivant est reconnu par l'ARNt acylé correspondant, qui se lie au site A. Le dipeptide se détache de l'ARNt au niveau du site P, et une liaison peptidique se forme entre le dipeptide et le nouvel acide aminé, formant un tripeptide. L'ARNt libéré tombe du ribosome et l'ARNt portant le tripeptide se déplace du site A au site P. La chaîne peptidique s'allonge ainsi pour former le peptide signal.

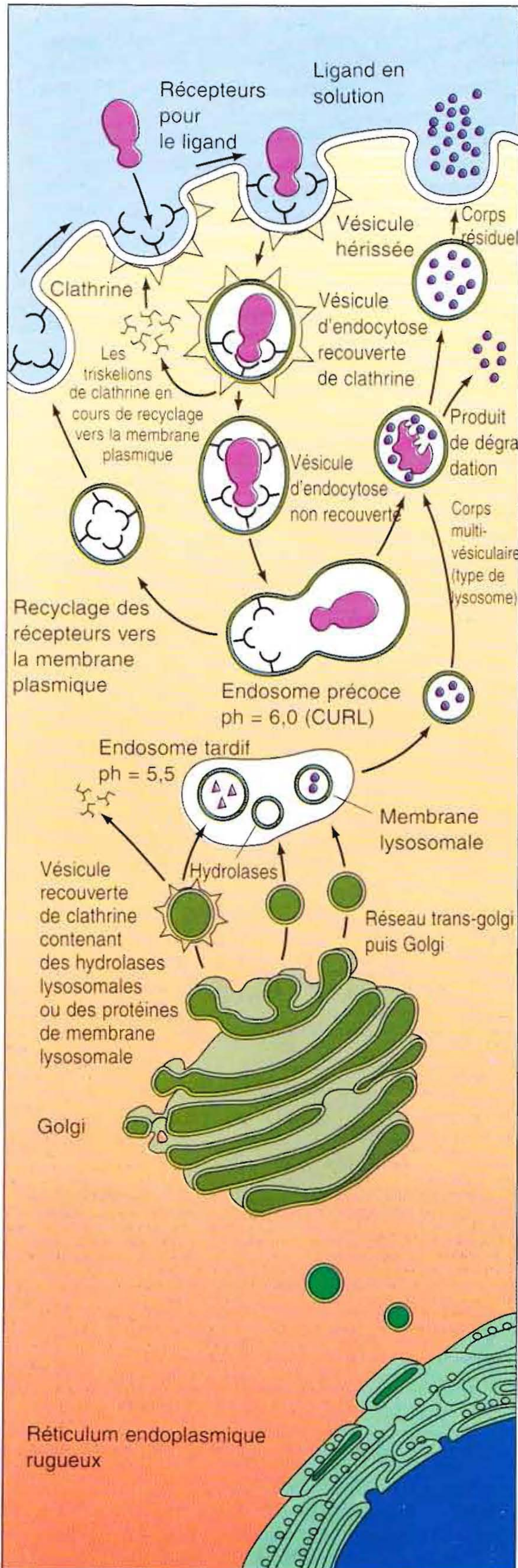
Le cytosol contient des protéines appelées particules de reconnaissance du signal (en anglais ***signal recognition particles) (SRP)***. Les SRP se lient au peptide signal et inhibent la poursuite de la synthèse protéique, le polysome complet étant alors dirigé vers le rER. Un récepteur pour cette particule de reconnaissance, appelée **protéine d'adressage**,

localisée dans la membrane du rER, reconnaît et positionne correctement le polysome. L'adressage du polysome, probablement aidé par deux protéines intégrales membranaires du rER, les **ribophorines I** et **II**, permet l'ouverture d'un pore dans la membrane du rER, et la chaîne protéique en formation peut entrer dans les citernes du rER. La particule de reconnaissance du signal quitte le polysome et la synthèse protéique se poursuit jusqu'à ce que la protéine complète soit fabriquée. Durant cette synthèse, l'**enzyme signal peptidase**, localisée dans les citernes du rER, clive le peptide signal de la chaîne protéique en croissance. Lorsque la synthèse protéique est complète, les deux sous-unités ribosomales se détachent du rER et retournent dans le cytosol.

La protéine nouvellement synthétisée est modifiée dans le rER par glycosylation et par la formation de ponts disulfures, qui donnent à la protéine linéaire une forme globulaire. La protéine nouvellement synthétisée est transportée (dans des **vésicules de transfert** non recouvertes de clathrine) vers la face *cis* de l'appareil de Golgi pour y être transformée.

Au niveau de la face *cis* du Golgi, les groupes mannose des enzymes lysosomales sont phosphorylés. Les groupes mannose non phosphorylés sont enlevés, et les résidus galactose et acide sialique sont ajoutés (**glycosylation terminale**) au niveau du compartiment **médian *(intermédiaire)*** du Golgi. Les dernières modifications sont réalisées dans le compartiment ***trans***, où des résidus acides aminés particuliers sont phosphorylés et sulfatés. Les protéines modifiées sont alors transportées du Golgi vers le réseau trans-golgien pour être empaquetées et exportées.

Tous les transferts entre les différentes faces de l'appareil de Golgi et entre l'appareil de Golgi et le réseau trans-golgien se font par l'intermédiaire de vésicules non recouvertes de clathrine (probablement recouvertes de β-COP). Les récepteurs du mannose-6-phosphate dans le réseau trans-golgien reconnaît et permet l'empaquetage des enzymes à destinée lysosomale. Ces **enzymes lysosomales** quittent le réseau trans-golgien dans des vésicules recouvertes de clathrine. Les **protéines de sécrétion**, soumises à une régulation, sont séparées et également empaquetées dans des vésicules recouvertes de clathrine. Les **protéines membranaires** et les protéines non soumises à une régulation, destinées au transport, sont empaquetées dans des vésicules non recouvertes de clathrine.



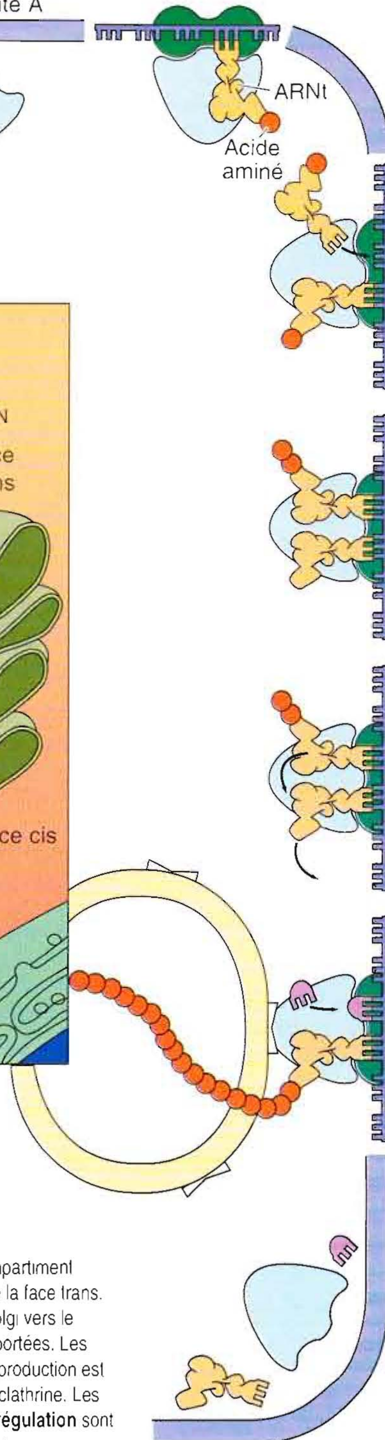
Les molécules signalisatrices se lient à des **récepteurs** (protéines intégrales) inclus dans la membrane cellulaire et initient une série de réponses spécifiques. Grâce à ces récepteurs, l'endocytose de ligands est possible à une concentration très supérieure de ce qui serait possible autrement. Le processus **d'endocytose dépendante de récepteurs** implique la formation **de vésicules d'endocytose recouvertes de clathrine**. Une fois dans la cellule, la vésicule perd son manteau de clathrine et fusionne avec une vésicule de découplage, formant un **CURL** (en anglais *compartment for uncoupling receptors and ligands* ou compartiment de découplage des récepteurs et de leurs ligands). Les récepteurs et les ligands sont découplés ; les récepteurs sont recyclés vers la membrane cellulaire. Ce qui reste du CURL, contenant le ligand, est alors appelé **endosome précoce** (pH 6).

Deux groupes de vésicules recouvertes de clathrine transportent les enzymes lysosomales et les membranes lysosomales vers l'**endosome tardif** (pH 5), qui fusionne probablement avec un endosome précoce pour former un **corps multivésiculaire**. Les enzymes hydrolytiques des lysosomes dégradent le ligand, relarguant dans la cellule les substances utilisables, les reliquats non digérables demeurant dans le cytoplasme, dans des vésicules appelées **corps résiduels**.

SCHÉMA 1.3. Membranes et transport membranaire

Lorsque l'**ARNm** pénètre dans le cytoplasme, il s'associe avec la **petite unité du ribosome**. La petite sous-unité présente un site de liaison pour l'ARNm et deux sites de liaison (P et A) pour les ARNt. Une fois que le processus d'initiation est réalisé et que le **codon initiateur** (AUG pour la méthionine) est reconnu, et que l'**ARNt initiateur** (portant la méthionine) est fixé au site P, la grande unité du ribosome se fixe et la synthèse protéique peut commencer.

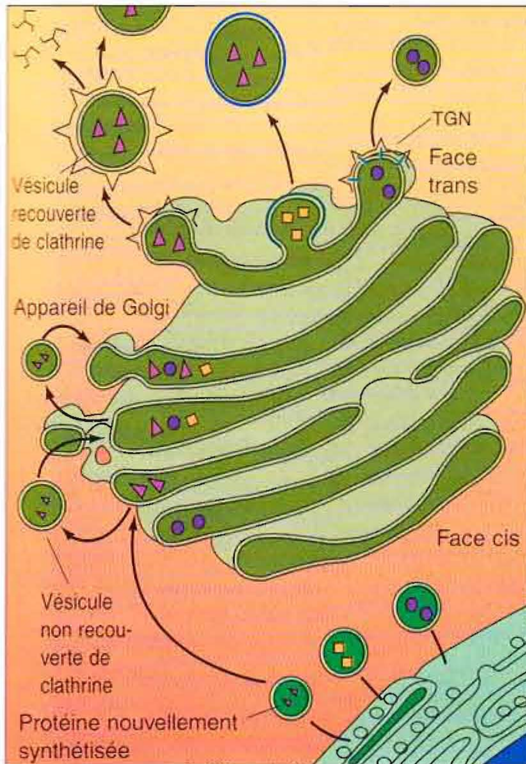




Le codon suivant est reconnu par l'ARNt acylé correspondant, qui se fixe alors au **site A**.

La méthionine est libérée de l'ARNt initiateur (au niveau du site P) et une **liaison peptidique** se forme entre les deux acides aminés, formant un dipeptide.

L'ARNt initiateur est détaché du ribosome et l'ARNt attaché au **dipeptide** se déplace du site A au site P libéré.



Une fois que la particule de **reconnaissance du signal** est liée au peptide signal, le **polysome** complet se localise sur la membrane du rER. Un **pore** est ouvert dans la membrane du rER, permettant à la protéine en formation d'entrer dans les citernes du rER.

La protéine nouvellement synthétisée est modifiée dans le rER par **glycosylation** et par formation de ponts disulfures qui transforment la protéine linéaire en structure **globulaire**. La protéine est transportée vers la face *cis* du Golgi pour poursuivre sa transformation. La **phosphorylation** des protéines y est réalisée. Les **groupes mannoses** non-phosphorylés sont enlevés au niveau du compartiment médian. Les modifications finales sont réalisées au niveau de la face trans. Les protéines modifiées sont transportées de l'appareil de Golgi vers le **réseau trans-golgien** (RTG) pour y être empaquetées et exportées. Les enzymes lysosomales et les **protéines de sécrétion** dont la production est contrôlée quittent le RTG dans des vésicules recouvertes de clathrine. Les protéines **membranaires** et les **protéines non soumises à régulation** sont empaquetées dans des vésicules non recouvertes de clathrine.

Lorsque la synthèse protéique est achevée, les deux sous-unités ribosomales se détachent du rER et retournent dans le cytosol.

SCHÉMA 1.4. Synthèse protéique et exocytose

Chapitre 2

Épithéliums et glandes

Le tissu épithélial est l'un des quatre tissus élémentaires de l'organisme et dérive des trois couches germinales. Il est composé de cellules contiguës, très étroitement apposées, avec très peu ou pas de substance intercellulaire dans les espaces extracellulaires. Les épithéliums peuvent former soit des membranes, soit des éléments sécrétoires ou des glandes. Les épithéliums et leurs dérivés sont presque toujours séparés du tissu conjonctif sous-jacent ou environnant par une fine couche acellulaire, la **membrane basale**, habituellement composée d'une **lame basale** dérivée de l'épithélium et d'une **lamina reticularis** dérivée du tissu conjonctif.

ÉPITHÉLIUMS DE REVÊTEMENT

Les membranes épithéliales sont avasculaires, les substances nutritives leur étant apportées par diffusion à partir des vaisseaux sanguins du tissu conjonctif sous-jacent. Ces membranes peuvent recouvrir une surface ou border une cavité ou un tube. Les surfaces recouvertes peuvent être sèches, comme la surface externe du corps, ou humides, comme la surface de l'ovaire. Tous les épithéliums de revêtement ont une surface humide, comme par exemple ceux qui bordent les cavités de l'organisme, les vaisseaux sanguins et le tractus gastro-intestinal. Les membranes qui bordent les cavités séreuses sont appelées **mésothéliums**, celles qui bordent les cavités cardiaques ou les vaisseaux sanguins et lymphatiques sont appelées **endothéliums**.

On classe les épithéliums de revêtement selon la forme de la couche cellulaire la plus superficielle, qui peut être **pavimenteuse** (plate), **cubique** ou **cylindrique** comme le montre l'observation de sections perpendiculaires de la surface exposée de cette membrane. De plus, le nombre de couches cellulaires constituant l'épithélium détermine également la classification, dans la mesure où une couche cellulaire unique constitue un **épithélium simple**, tandis que deux ou plusieurs couches de cellules constituent ce que l'on appelle un **épithélium stratifié**. En combinant ces deux types de classification, on obtient :

Épithéliums simples	*Épithéliums stratifiés*
Simple pavimenteux	Stratifié pavimenteux
Simple cubique	Stratifié cubique
Simple cylindrique	Stratifié cylindrique

Dans un épithélium simple, toutes les cellules sont en contact avec la lame basale et atteignent la surface. Cependant, dans les épithéliums pseudostratifiés (qui peuvent ou non posséder des cils ou des stéréocils), toutes les cellules sont au contact de la lame basale, même si certaines sont beaucoup plus petites que d'autres et n'atteignent pas la surface libre. Cet épithélium simple paraît ainsi être stratifié.

Un **épithélium stratifié pavimenteux** peut être **kératinisé**, **non kératinisé**, voire **parakératinisé**. L'épithélium stratifié que l'on trouve au niveau de l'appareil urinaire est appelé **épithélium transitionnel** ; sa surface libre est caractérisée par de grandes cellules en dôme.

Les cellules des membranes épithéliales sont souvent spécialisées. La surface libre peut former des **microvillosités** (**bordure en brosse**), des **cils** ou des **stéréocils**. Les membranes latérales des cellules sont le lieu des jonctions intercellulaires entre cellules contiguës. Ces jonctions sont les **zonulae occludens**, les **zonulae adherens**, les **maculae densae*** et les **jonctions communicantes**. La membrane cellulaire au pôle basal forme des **hémidesmosomes**, qui maintiennent la fixation des cellules à la membrane basale.

Les membranes épithéliales ont de nombreuses fonctions : protection, réduction des frictions, absorption, sécrétion, excrétion, synthèse de protéines variées, d'enzymes, de mucines, d'hormones et d'une myriade d'autres substances, et enfin capacité d'activité sensorielle.

GLANDES

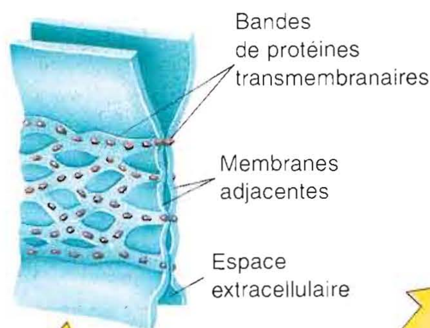
La plupart des glandes sont formées par des invaginations épithéliales dans le tissu conjonctif environnant. Les glandes délivrant leurs sécrétions à la surface de l'épithélium le font par l'intermédiaire de canaux et sont appelées **glandes exocrines**. Les glandes qui n'ont pas de connexions avec l'extérieur et dont les sécrétions pénètrent dans le système vasculaire sont appelées **glandes endocrines**. Les cellules sécrétoires d'une glande constituent son **parenchyme** et sont séparées du tissu conjonctif et des éléments vasculaires par une membrane basale. Les glandes exocrines sont classées selon de multiples paramètres, comme la morphologie de leurs unités fonctionnelles, les types de produits de sécré-

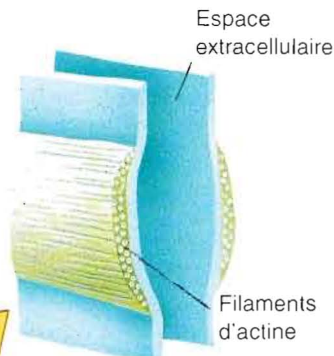
Voir les schémas 2.1 et 2.2.

* N.d.T. : ou desmosomes.

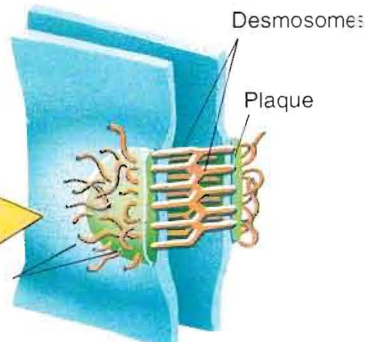
tion qu'elles produisent et la façon dont les cellules qui la constituent relarguent leurs produits de sécrétion. La classification des glandes endocrines est complexe mais, à l'échelle morphologique, les unités sont simplement soit composées de **follicules**, soit arrangées en **cordons** et **amas** de cellules.

Les **zonula occludens** sont des jonctions occlusives dans lesquelles les feuillets externes des membranes plasmiques de cellules apposées fusionnent l'un avec l'autre, empêchant tout matériel de passer par voie paracellulaire entre le tissu conjonctif et la lumière. Elles sont situées sur toute la circonférence de la cellule.



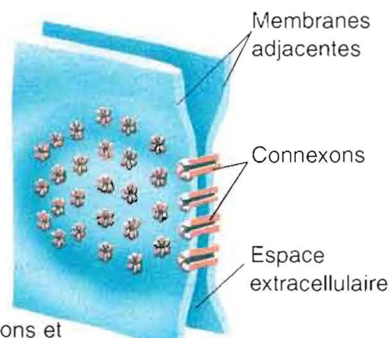


Les **zonulas adherens** sont situées juste sous les zonulas occludens et se distinguent par la présence de glycoprotéines transmembranaires, les cadhérines-E. Dans la cellule, les filaments d'actine constituent un réseau attaché aux cadhérines-E par d'autres molécules.



Filaments intermédiaires

Les **maculae densae (desmosomes)** sont caractérisées par des glycoprotéines transmembranaires, les **desmogléines**, dont les extrémités cytoplasmiques sont associées à une plaque constituée de desmoplakine. Les filaments intermédiaires, formant des boucles en épingle à cheveux, entrent et sortent de la plaque.

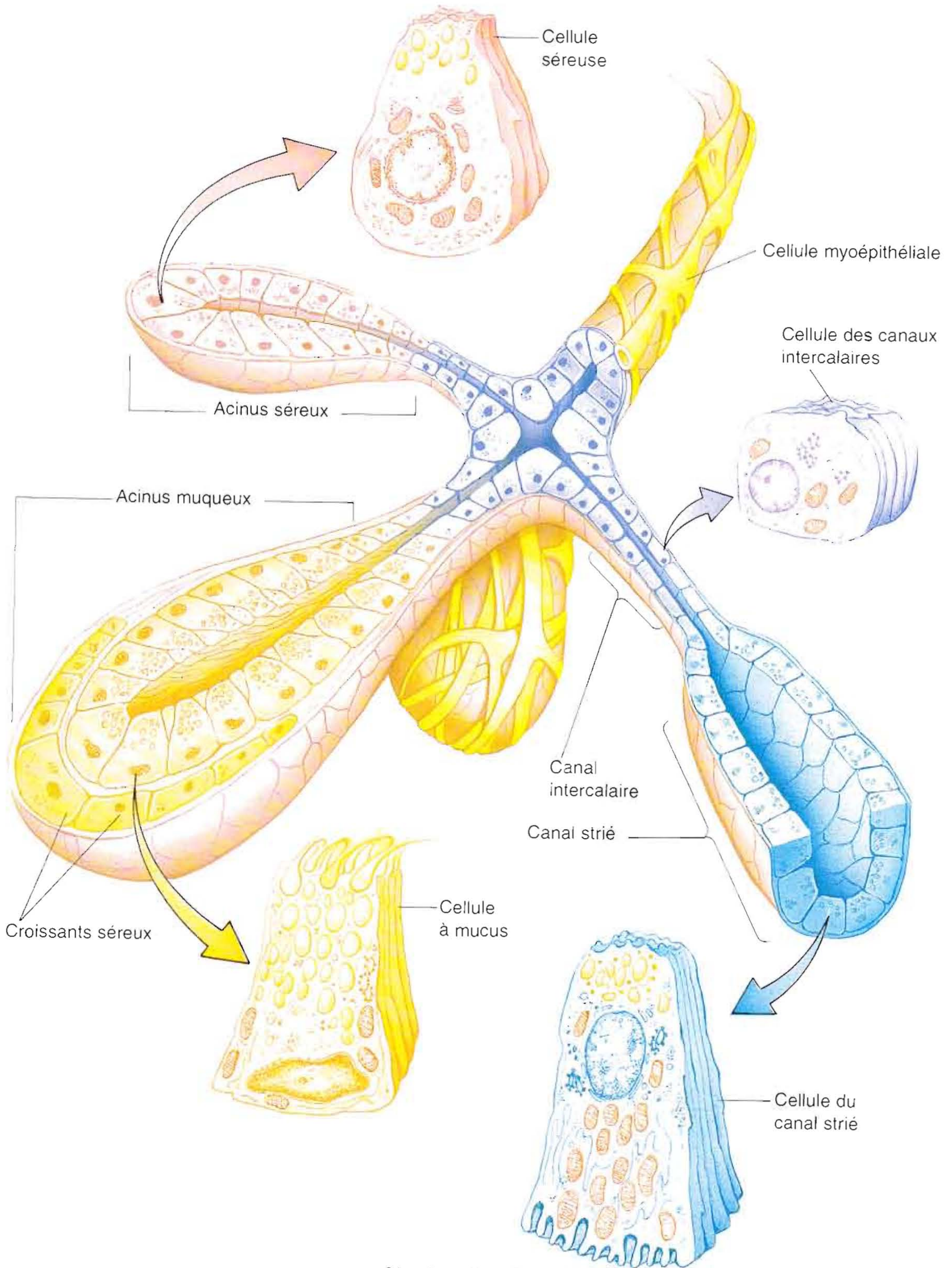


Intégrines (récepteurs protéiques transmembranaires)

Les **hémidesmosomes** interviennent dans l'adhérence des cellules épithéliales à la lame basale sous-jacente.

Les **jonctions de type gap** sont des jonctions communicantes au niveau desquelles les ions et les petites molécules peuvent passer entre les cellules adjacentes. Elles permettent le couplage métabolique et électrique des cellules adjacentes.

SCHÉMA 2.1. Complexe jonctionnel



Glande salivaire

Les glandes salivaires mixtes contiennent des acinus séreux (en fait séro-muqueux) et muqueux, et souvent des acinus muqueux recouverts de croissants séreux. Les cellules myoépithéliales entourant les acinus interviennent en expulsant le produit de sécrétion vers le système de canaux.

SCHÉMA 2.2. Glande salivaire

Résumé de l'histologie

I. Épithélium

A. Types

1. **Pavimenteux simple** — couche unique de cellules uniformément aplaties.
2. **Cubique simple** — couche unique de cellules uniformément cubiques.
3. **Cylindrique simple** — couche unique de cellules uniformément cylindriques.
4. **Cylindrique pseudo-stratifié** — couche unique de cellules de taille et de forme différentes.
5. **Pavimenteux stratifié** — plusieurs couches de cellules dont les couches superficielles sont aplaties. Celles-ci peuvent être non kératinisées, parakératinisées ou kératinisées.
6. **Stratifié cubique** — deux ou plusieurs couches de cellules dont les couches superficielles sont cubiques.
7. **Stratifié cylindrique** — deux ou plusieurs couches de cellules dont les couches superficielles sont cylindriques.
8. **De Transition ou polymorphe** — plusieurs couches de cellules caractérisées par la présence, à la surface libre, de grandes cellules en dôme qui interviennent dans le maintien de l'intégrité de l'épithélium pendant la distension des différents éléments du système urinaire.

B. Caractères généraux

1. Modifications de la surface libre

Les cellules peuvent présenter des **microvillosités** (bordure en brosse), petites excroissances digitiformes qui augmentent la surface de la cellule: des **stéréocils** (longues microvillosités anastomosées), que l'on trouve dans l'épididyme: et des **cils**, longues excroissances mobiles, ayant une infrastructure de 9 + 2 microtubules (**axonème**).

2. Modifications de la surface latérale

Pour permettre l'adhérence, les membranes cellulaires forment des complexes jonctionnels qui font intervenir la membrane plasmique latérale des cellules contiguës. Ces jonctions sont appelées **desmosomes** (maculae densae), **zonula occludens** et **zonula adherens**. Les membranes latérales des cellules établissent également des **jonctions de type gap (nexus, jonctions septées)** afin de permettre la communication intercellulaire.

3. Modifications de la surface du pôle basal

La membrane cellulaire du pôle basal qui repose sur la membrane basale forme des **hémidesmosomes** qui permettent aux cellules d'adhérer au tissu conjonctif sous-jacent.

4. Membrane basale

La **membrane basale**, telle qu'elle est visible en microscopie optique, est constituée d'une **lame basale** d'origine épithéliale (qui comporte deux éléments : la **lamina densa** et la **lamina rara**) et d'une **lamina reticularis**, dérivée du tissu conjonctif, parfois absente.

II. Glandes

A. Glandes exocrines

Les **glandes exocrines** délivrent leur sécrétion dans un système de canaux qui la dirige à la surface épithéliale; elles peuvent être **unicellulaires** (cellules à mucus) ou **multicellulaires**.

1. Multicellulaire

Les **glandes multicellulaires** peuvent être classées selon le type de ramification de leur **système canalaire**. Lorsque les canaux ne sont pas ramifiés, la glande est dite **simple**; s'ils sont ramifiés, la glande est dite **composée**. La forme tridimensionnelle des unités de sécrétion peut **être tubulaire, acineuse (alvéolaire)** ou une combinaison des deux, c'est-à-dire **tubulo-acineuse (alvéolaire)**. On ajoute à ces critères : 1) le **type** de sécrétion produite : **séreuse** (parotide, pancréas), **muqueuse** (glandes palatines) ou **mixtes** (sublinguale, sous-maxillaire) des glandes contenant à la fois des acinus séreux et muqueux et des **croissants séreux**; et 2) le **mode de sécrétion** : **mérocrine** (seul le produit de sécrétion est relargué, comme dans la parotide), **apocrine** (le produit de sécrétion est accompagné de cytoplasme apical, comme probablement dans la glande mammaire) et **holocrine** (la cellule entière devient le produit de sécrétion, comme dans les glandes sébacées, le testicule et l'ovaire). Les glandes sont divisées par des cloisons conjonctives en lobes et lobules, et les canaux qui les déservent sont interlobaires, intralobaires, interlobulaires et intralobulaires (striés, intercalaires).

Les **cellules myoépithéliales (en panier)** sont des cellules myoïdes dérivées de l'ectoderme qui partagent la lame basale du parenchyme glandulaire. Ces cellules présentent de longs prolongements qui entourent les acinus sécrétoires et favorisent, par leur contraction occasionnelle, l'expulsion des produits de sécrétion dans le système des canaux.

B. Glandes endocrines

Les **glandes endocrines** ne possèdent pas de canaux et relarguent leur sécrétion directement dans le courant sanguin. Ces glandes sont décrites dans le chapitre 10.

Résumé de l'histophysiologie

L'épithélium est **avasculaire** et composé de cellules étroitement apposées avec peu d'espaces intercellulaires. Ces cellules forment fréquemment des feuillets épithéliaux qui reçoivent les nutriments des vaisseaux sanguins du tissu conjonctif sous-jacent. L'épithélium **recouvre** non seulement le corps, mais **borde** aussi les cavités du corps telles que la lumière des vaisseaux, des canaux et des différents systèmes (digestif, urinaire, etc.); ainsi, toute substance quittant l'organisme doit passer par ces feuillets épithéliaux.

L'épithélium a pour rôle la **protection** contre l'abrasion mécanique, la pénétration chimique et l'invasion bactérienne; l'**absorption** de nutriments, par l'intermédiaire des cellules polarisées qui sont capables d'assurer des fonctions vectorielles; **excrétion** de déchets; **réception sensorielle** du milieu extérieur (ou intérieur) pour les glandes qui interviennent dans la **sécrétion** d'enzymes, d'hormones, de lubrifiants et autres produits; et **mouvement** des substances le long des feuillets épithéliaux (comme le mucus le long de l'appareil respiratoire) grâce aux cils.

Les cellules épithéliales peuvent présenter des éléments de spécialisation au niveau de leurs différentes surfaces. Ces surfaces sont **apicale** (microvillosités, stéréocils, cils et flagelles), **latérale** (complexes de jonction, zonula occludens, zonula adherens, maculae densae, jonctions de type gap) et **basale** (hémidesmosomes et lame basale).

Les **microvillosités** sont des extensions digitiformes de la surface cellulaire étroitement apposées qui permettent d'augmenter la surface des cellules qui interviennent dans l'absorption et la sécrétion. Des groupes de microvillosités denses sont bien visibles en microscopie optique sous la forme d'une bordure striée ou en brosse.

Des **stéréocils** sont présents dans l'épididyme et dans un petit nombre de zones du corps. Leur dénomination vient de leur longueur ; cependant, la microscopie électronique a montré qu'il s'agit de microvillosités allongées dont la fonction est inconnue.

Les **cils** sont des extensions cytoplasmiques allongées, mobiles, recouvertes de la membrane plasmique qui permettent le mouvement des substances le long de la surface cellulaire. Chaque cil naît d'un centriole (**corpuscule basal**) et possède un **axonème** constitué de neuf paires de microtubules périphériques (doublets) et deux microtubules centraux (singlets). Les microtubules des doublets possèdent des bras de **dynéine**, ayant une activité ATPase, qui permet de fournir l'énergie de la motricité ciliaire.

Les complexes de jonction, qui occupent seulement une région minime de la surface latérale de la cellule, sont visibles en microscopie optique sous la forme de **barres terminales**, une structure qui encercle complètement la cellule. Les barres latérales sont constituées de trois éléments : la zonula occludens (jonctions serrées ou occlusives), la zonula adherens (jonctions adhérentes) et les maculae densae (desmosomes). Les deux premières encerclent la cellule, contrairement au desmosome. Enfin, un autre type de jonctions, les jonctions de type gap communicantes, permettent la communication intercellulaire.

La **membrane basale**, interposée entre l'épithélium et le tissu conjonctif, est constituée d'un dérivé épithélial, la **lame basale**, et d'un dérivé conjonctif, la **lamina reticularis**. La lame basale est sous-divisée en deux régions : la **lamina lucida** et la **lamina densa**. Les membranes basales constituent le support structural de l'épithélium, servent de filtre (comme dans le glomérule rénal), contrôlent la migration de certaines cellules à travers les feuillets épithéliaux (empêchant l'entrée des fibroblastes mais permettant l'accès aux cellules lymphoïdes), interviennent dans la régénération épithéliale (par exemple, lors de la cicatrisation où elles forment une surface sur laquelle peuvent migrer les cellules épithéliales en régénération), et enfin permettent les interactions intercellulaires (par exemple, lors de la formation de jonctions myoneuronales).

Chapitre 3

Tissu conjonctif

Les tissus conjonctifs représentent les principaux constituants de l'organisme. Bien qu'apparemment très divers sur le plan structural et fonctionnel, ils partagent de nombreuses propriétés communes : on les regroupe donc tous dans une même catégorie. La plupart des tissus conjonctifs dérivent du **mésoderme** et ont un rôle de support, de défense, de transport, de stockage, de réparation, etc. Au contraire des épithéliums, les tissus conjonctifs sont essentiellement constitués de **substances intercellulaires** avec un nombre limité de **cellules**. On les classe principalement en fonction de leurs constituants non vivants et non sur la nature de leurs composants cellulaires. L'ordre précis des différents sous-types varie d'un auteur à l'autre, mais la classification suivante est généralement admise :

A. Tissus conjonctifs embryonnaires
   1. Mésenchymateux
   2. Muqueux

B. Tissus conjonctifs adultes
   1. Tissus purement conjonctifs
      a. Lâche
      b. Réticulinique
      c. Adipeux
      d. Dense irrégulier
      e. Dense régulier
         (1) Collagène
         (2) Élastique
   2. Tissus conjonctifs spécialisés
      a. Tissus de soutien
         (1) Cartilage
         (2) Os
      b. Sang

CONSTITUANTS INTERCELLULAIRES

Les constituants intercellulaires du tissu purement conjonctif peuvent être subdivisés en **fibres**, **substance fondamentale amorphe** et **fluides tissulaires**.

On peut distinguer histologiquement trois types de fibres : de collagène, de réticuline et élastique. Les fibres de **collagène** se présentent en général sous l'aspect de faisceaux de fibres non élastiques d'épaisseur variable dont l'unité élémentaire, le **tropocollagène**, s'agrège de façon spécifique en structures disposées en quinconce créant un aspect en bandes ayant une périodicité de 67 nm qui semble caractéristique de cette protéine. Cependant, certains types de collagène, tels que ceux qui sont présents dans les lames basales, ne présentent pas cette structure caractéristique. Les **fibres de réticuline** sont des fibres de collagène fines, branchées, recouvertes de groupements glucidiques, qui forment un fin réseau autour des cellules musculaires lisses, de certaines cellules épithéliales, des adipocytes, des fibres nerveuses et des vaisseaux sanguins. Elles constituent également le squelette de certains organes tels que le foie et la rate. Les **fibres élastiques** sont, comme leur nom l'indique, extrêmement élastiques et peuvent être étirées jusqu'à 150 % de leur longueur de repos sans rompre. Elles sont constituées d'une protéine amorphe, l'**élastine**, entourée d'un composant **microfibrillaire**. Les fibres élastiques ne présentent aucune périodicité et sont retrouvées dans des régions du corps qui nécessitent une grande flexibilité et une grande élasticité.

La **substance fondamentale amorphe** constitue la matrice dans laquelle les fibres et les cellules sont fixées, et à travers laquelle les fluides diffusent. La substance fondamentale a la consistance d'un gel du fait de la grande quantité de **protéoglycanes** qu'elle contient. Les principaux glycosaminoglycanes qui constituent les polymères glucidiques sont l'**acide hyaluronique**, le **chondroïtine-4-sulfate**, le **chondroïtine-6-sulfate**, le **dermatane sulfate** et l'**héparane sulfate**. Des glycoprotéines ont également été localisées dans le tissu purement conjonctif. Ces substances, en particulier la **fibronectine**, semblent jouer un rôle essentiel dans l'attachement des cellules et leur migration le long des éléments du tissu conjonctif tels que les fibres de collagène.

Une région extracellulaire supplémentaire, la **lame basale**, est typiquement intercalée entre les épithéliums et le tissu conjonctif. La microscopie électronique a permis d'élucider sa structure, composée d'une **lamina rara** et d'une **lamina densa**. La première est un fin feuillet, dense aux électrons, directement intercalé entre la lamina densa et la membrane cellulaire. Les principaux constituants de la lame basale, la **laminine** et le **collagène de type IV**, sont d'origine épithéliale, tandis que le troisième constituant, la **fibronectine**, est probablement d'origine conjonctive. La lame basale est fréquemment associée à une lamina reticularis, réseau de fibres de réticuline provenant du tissu conjonctif sous-jacent. Lame basale et lamina reti-

---

Voir les schémas 3.1 et 3.2.

cularis constituent la membrane basale décrite en microscopie optique.

CELLULES

Les cellules du tissu purement conjonctif, ou plus particulièrement du tissu conjonctif lâche, sont :

- Les **fibroblastes**, type cellulaire prédominant, responsable de la **synthèse** de fibres de collagène, élastiques et réticuliniques, et de la plus grande partie, si ce n'est de toute la substance amorphe. La morphologie de ces cellules dépend de leur activité de synthèse, et les cellules au repos ont parfois été appelées fibrocytes, un terme qui tend actuellement à disparaître de la littérature.
- Les **macrophages (histiocytes)** dérivent des monocytes et servent à l'ingestion (phagocytose) des substances étrangères. Ces cellules stimulent également l'activité immunologique des lymphocytes.
- Les **plasmocytes** sont les principales cellules présentes au cours de l'**inflammation chronique**. Ces cellules, dérivées d'une sous-population de lymphocytes, sont responsables de la synthèse et de la sécrétion rapides d'anticorps.
- Les **mastocytes** sont habituellement retrouvés à proximité des petits vaisseaux sanguins, bien que les liens qui existent entre eux soient inconnus. Ces cellules contiennent de nombreuses granulations métachromatiques contenant un agent provoquant la contraction du muscle lisse, l'histamine, et un anticoagulant, l'héparine. Les mastocytes sécrètent également le facteur chimiotactique pour les éosinophiles (*eosinophilic chemotactic agent*) et des **leucotriènes**. Du fait de la présence d'immunoglobulines à la face externe de leur membrane plasmique, ces cellules, chez les sujets sensibilisés, peuvent perdre leurs **granules (dégranulation) entraînant une réaction anaphylactique** ou même un choc anaphylactique pouvant mettre leur vie en danger.
- Les **péricytes** sont également associés à la microvascularisation, mais de façon beaucoup plus proche que les mastocytes puisqu'ils partagent la lame basale des cellules endothéliales. Les péricytes seraient des **cellules pluripotentes**, jouant le rôle des cellules mésenchymateuses dans le tissu conjonctif adulte. On pense actuellement que les cellules mésenchymateuses n'existent pas chez l'adulte.
- Les **adipocytes** peuvent former de petits groupes ou agrégats dans le tissu conjonctif lâche. Ils permettent le **stockage des lipides** et la formation du tissu adipeux qui protège, isole et rembourre les organes du corps.
- Les **leucocytes** (globules blancs) quittent le courant sanguin pour pénétrer dans les tissus conjonctifs. Ils y assurent de nombreux rôles, qui seront discutés dans le chapitre 5.

TISSUS

Les **tissus mésenchymateux** et **conjonctif muqueux** n'existent que chez l'embryon. Les premiers sont constitués de cellules mésenchymateuses et de fibres de réticuline fines réparties dans une matrice semi-fluide de substance amorphe. Le tissu conjonctif muqueux est plus visqueux, contient des faisceaux de collagène et de nombreux fibroblastes; on le trouve en profondeur dans la peau fœtale et dans le cordon ombilical (où il prend le nom de gelée de Wharton), entourant les vaisseaux ombilicaux.

Le **tissu conjonctif lâche (aréolaire)** est réparti de façon ubiquitaire, constitue la plus grande partie des fascias superficiels et participe aux paquets vasculo-nerveux. Les cellules et les éléments intercellulaires décrits plus haut participent à la formation de ce tissu aqueux plus ou moins amorphe.

Le **tissu conjonctif réticulinaire** forme un réseau de fines fibres de réticuline qui constituent le squelette structural de la moelle osseuse et de nombreuses structures lymphoïdes ainsi que la trame enveloppant certaines cellules.

Le **tissu adipeux** est constitué d'adipocytes, de fibres de réticuline et d'un riche réseau vasculaire. Il sert de dépôt lipidique, constituant un isolant thermique et un isolant des chocs.

Le **tissu conjonctif dense irrégulier** est formé d'amas, de faisceaux de collagène souvent arrangés au hasard, entrelacés avec quelques fibres élastiques et de réticuline. Les constituants cellulaires principaux en sont les fibroblastes, les macrophages et de rares mastocytes. Le derme de la peau et la capsule de certains organes sont constitués de tissu conjonctif dense irrégulier.

Le **tissu conjonctif dense régulier** peut être constitué soit de fibres de collagène parallèles en faisceaux épais, comme dans les tendons et les ligaments, ou de faisceaux parallèles de fibres élastiques comme dans le ligament de la nuque ligamentum nuchae, la symphyse pubienne et le ligament suspenseur du pénis. Les constituants cellulaires, soit des tissus collagène denses réguliers, soit des tissus élastiques, sont presque exclusivement limités aux fibroblastes.

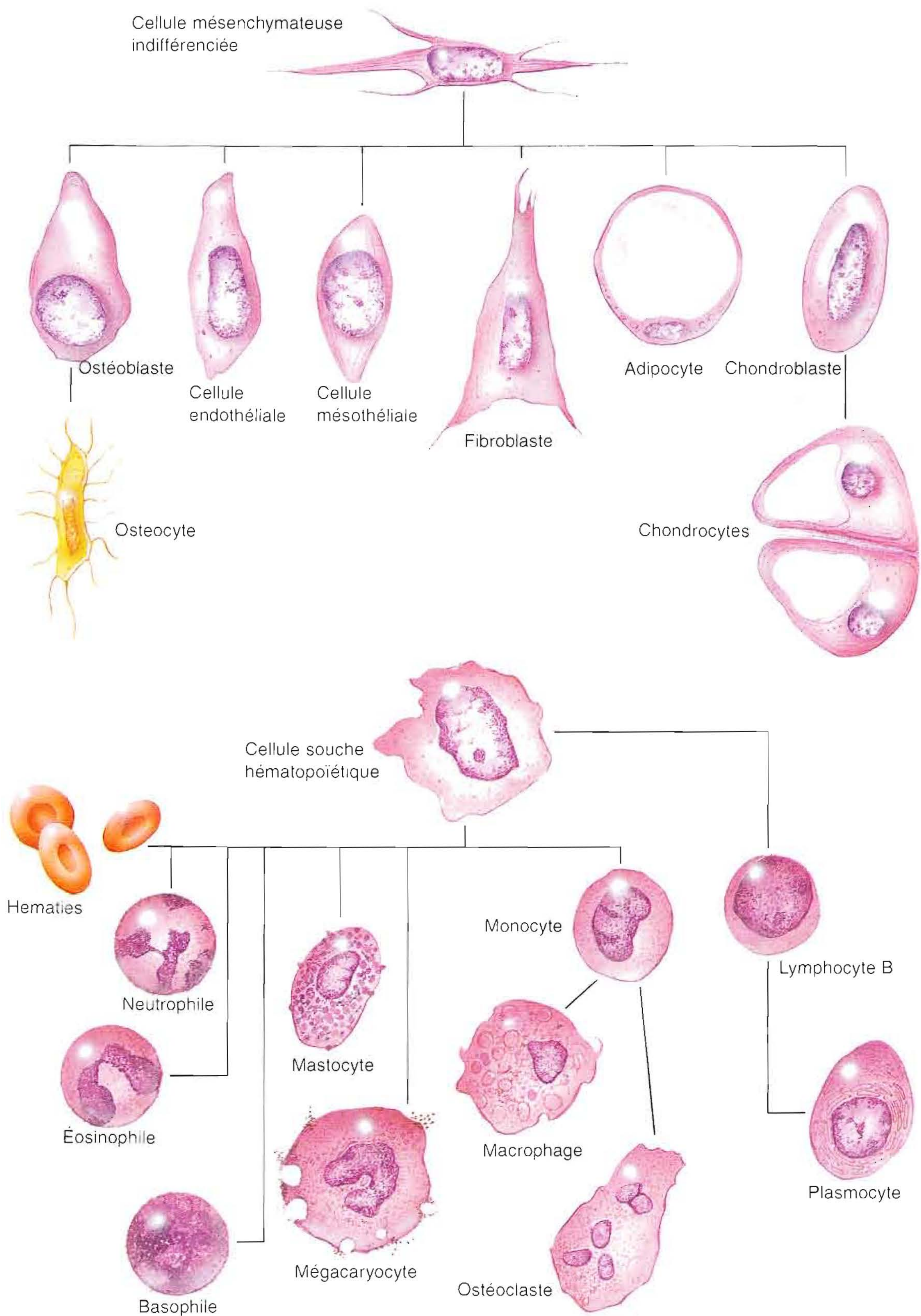
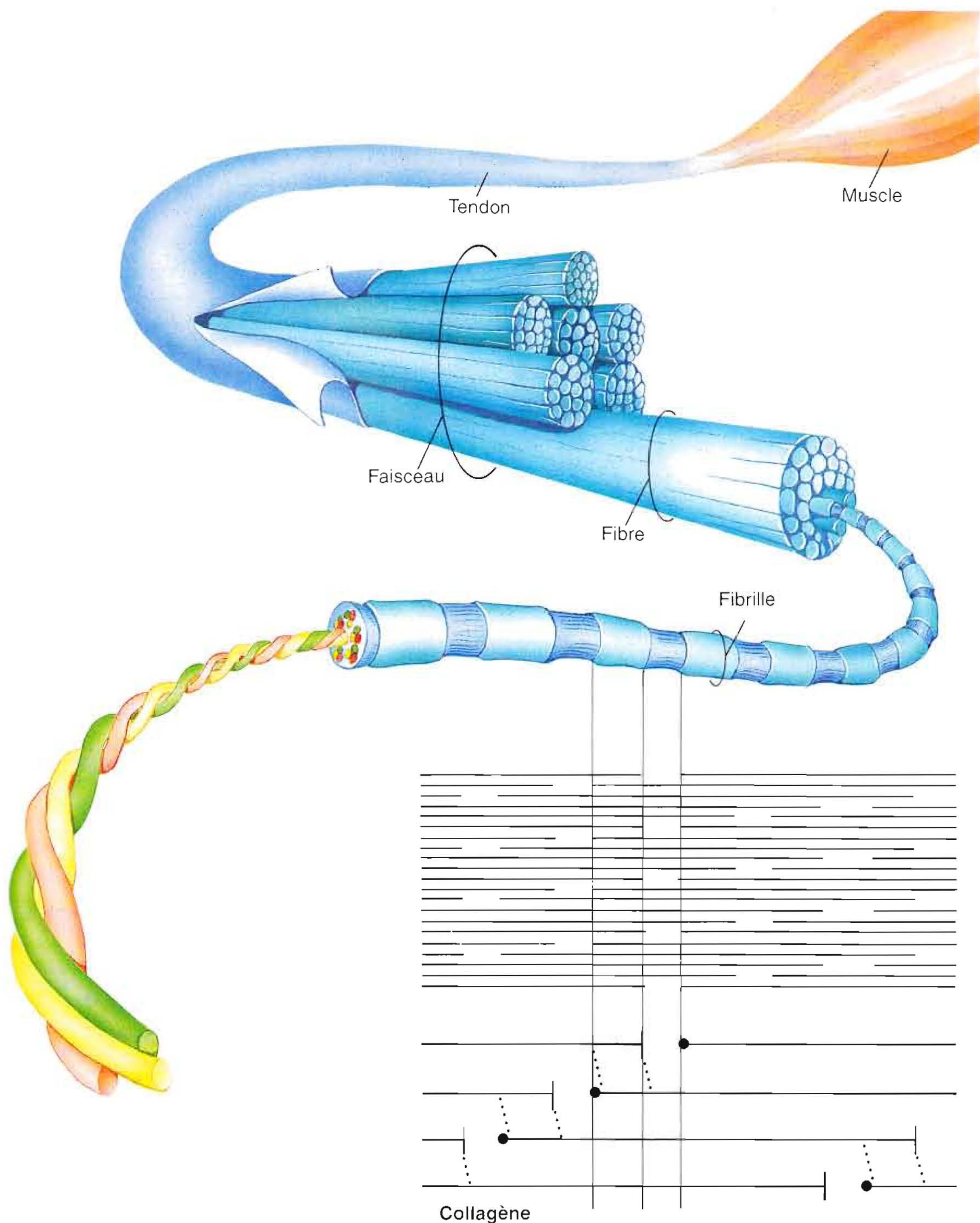


SCHÉMA 3.1. Cellules du tissu conjonctif



Chaque faisceau de fibre de collagène est constitué de petites fibrilles dont chacune est constituée d'agrégats de **molécules de tropocollagène**. Les molécules de tropocollagène s'auto-assemblent dans l'environnement extracellulaire de telle sorte que se crée un espace entre la queue de l'une des molécules et la tête de la molécule qui lui succède sur le même rang. Au cours de la formation des fibrilles, la queue des molécules de tropocollagène chevauche la tête des molécules des rangs adjacents. De plus, les **espaces** et les **recouvrements** correspondent parfaitement avec les molécules de tropocollagène des rangs voisins (mais non adjacents). Lorsqu'il est contrasté avec un métal lourd comme l'osmium, le collagène présente une alternance de bandes claires et sombres, car le colorant précipite préférentiellement dans les espaces entre les molécules de tropocollagène.

SCHÉMA 3.2. Collagène

Résumé de l'histologie

I. Tissu conjonctif embryonnaire

A. Tissu conjonctif mésenchymateux

1. Cellules

Cellules mésenchymateuses étoilées ou fusiformes en contact les unes avec les autres par leurs prolongements. Cytoplasme pâle, peu abondant, noyau clair et de grande taille. Membrane cellulaire invisible.

2. Substances intercellulaires

Matrice extracellulaire d'aspect vide, contenant de fines **fibres de réticuline**. Petits vaisseaux sanguins bien visibles.

B. Tissu conjonctif muqueux

1. Cellules

Le principal constituant cellulaire est le **fibroblaste**, avec ses multiples prolongements aplatis et son noyau ovale. En coupe, les fibroblastes ont souvent un aspect fusiforme, analogue ou identique à celui des cellules mésenchymateuses en microscopie optique.

2. Substances intercellulaires

L'espace intercellulaire est, au contraire du tissu conjonctif mésenchymateux, rempli d'épais **faisceaux de fibres de collagène**, répartis irrégulièrement dans une matrice géliforme.

II. Tissu conjonctif proprement dit

A. Tissu conjonctif lâche (aréolaire)

1. Cellules

Les cellules les plus communes sont les **fibroblastes**, dont la morphologie fusiforme ressemble énormément à celle de l'autre type cellulaire le plus abondant, le **macrophage**. Le noyau ovale des macrophages est plus petit, plus sombre et plus dense que celui des fibroblaste. Les **mastocytes**, situés à proximité des vaisseaux sanguins, sont reconnaissables à leur taille, aux nombreux granules intracytoplasmiques, et à leur volumineux noyau rond et central. De rares **adipocytes**, ressemblant à des espaces vides bordés d'une fine ligne de cytoplasme, sont parfois présents. Sur une coupe passant par son noyau périphérique aplati, l'adipocyte ressemble à une bague.

De plus, on trouve communément, dans certaines régions, comme dans le tissu conjonctif sous-épithélial (lamina propria) de l'intestin, des plasmocytes et des leucocytes. Les **plasmocytes** sont petits, ronds et leur noyau est excentré avec un réseau chromatinien en heures d'horloge (rayon de roue). Ces cellules contiennent une zone de Golgi paranucléaire. Des **lymphocytes**, des **neutrophiles** et parfois des **éosinophiles** constituent également le compartiment cellulaire de ce tissu conjonctif lâche.

2. Substances intercellulaires

De minces faisceaux de longs rubans de **fibres de collagène** sont intriqués avec de nombreuses **fibres élastiques** longues, fines, branchées, incluses dans une matrice de **substance fondamentale**, dont la plus grande partie est extraite au cours de la préparation, lors des techniques de déshydratation. Les **fibres de réticuline**, également présentes, ne sont habituellement pas visibles sur les coupes colorées à l'hématoxyline et à l'éosine.

B. Tissu conjonctif réticulaire

1. Cellules

Les **cellules réticulaires** ne sont retrouvées que dans le tissu conjonctif réticulaire. Elles sont étoilées et enveloppent les fibres de réticuline qu'elles produisent. Leur noyau est grand, ovale, pâle et leur cytoplasme difficilement visible au microscope optique. Les espaces interstitiels contiennent également des **lymphocytes**, des **macrophages** et autres **cellules lymphoïdes**.

2. Substances intercellulaires

Les **fibres de réticuline** constituent l'essentiel de la matrice intercellulaire. Après une coloration argentique, elles sont particulièrement bien visibles sous forme de fibres sombres, fines et branchées.

C. Tissu adipeux

1. Cellules

Au contraire des autres tissus conjonctifs, le tissu adipeux est constitué d'adipocytes si serrés les uns contre les autres qu'ils perdent leur morphologie arrondie normale. Les groupes d'adipocytes sont séparés en lobules par de minces feuillets de tissu conjonctif lâche contenant des **mastocytes**, des **cellules endothéliales** des vaisseaux sanguins et d'autres **composants vasculo-nerveux**.

2. Substances intercellulaires

Chaque adipocyte est relié par des **fibres de réticuline**, qui, à leur tour, sont ancrées aux **fibres de collagène** des cloisons conjonctives.

D. Tissu conjonctif dense irrégulier

1. Cellules

Fibroblastes, **macrophages** et cellules associées aux **paquets vasculo-nerveux** sont les principaux éléments cellulaires.

2. Substances intercellulaires

Les faisceaux parallèles de **fibres de collagène**, denses, orientés au hasard, ainsi que les **fibres élastiques** et de **réticuline** constituent le tissu conjonctif dense irrégulier.

E. Tissu conjonctif collagène dense régulier

1. Cellules

Les rangées parallèles de **fibroblastes** sont les seules cellules constituées. Les cellules sont d'ailleurs peu nombreuses.

2. Substances intercellulaires

Les faisceaux parallèles de fibres de **collagène** tassées les unes contre les autres ont une disposition régulière.

F. Tissu conjonctif élastique dense régulier

1. Cellules

Les rangées parallèles de fibroblastes aplatis sont souvent difficiles à distinguer sur les préparations utilisant des colorations spécifiques des fibres élastiques.

2. Substances intercellulaires

Les composants intercellulaires du tissu conjonctif élastique dense régulier sont représentés par des faisceaux parallèles de **fibres élastiques** épaisses entourées de tissu conjonctif lâche.

Résumé de l'histophysiologie

I. Matrice extracellulaire

A. Substance fondamentale

La **substance fondamentale** est constituée de glycosaminoglycanes, de protéoglycanes et de glycoprotéines. Les **glycosaminoglycanes (GAG)** sont des polymères linéaires de dissacharides répétés, l'un étant toujours un **hexosamine** et l'autre un **acide hexuronique**. Tous les GAG, à l'exception de l'**acide hyaluronique**, sont sulfatées et leur charge prédominante est donc négative.

La plupart des GAG sont liées à un noyau protéique, formant d'énormes molécules de protéoglycanes. Beaucoup de ces molécules de **protéoglycanes** sont également liées à l'acide hyaluronique, formant de très grosses molécules présentant d'énormes **domaines** électrochimiques qui attirent les cations osmotiquement actifs (comme le Na^{+}), donnant ainsi des molécules présentant un degré exceptionnel d'hydratation, capables de résister à la compression. Les GAG sulfatées comprennent le chondroïtine sulfate, l'héparane sulfate, l'héparine et le kératane sulfate.

Les **glycoprotéines** sont de grands polypeptides contenant des chaînes latérales glucidiques. Les mieux caractérisées sont la laminine, la fibronectine, la chondronectine, l'ostéonectine, l'entactine et la ténascine. La laminine et l'entactine dérivent des cellules épithéliales, et la ténascine est synthétisée par les cellules gliales de l'embryon; les autres sont synthétisées par les cellules du tissu conjonctif. De nombreuses cellules contiennent des **intégrines**, **protéines transmembranaires** possédant des récepteurs pour une ou plusieurs de ces glycoprotéines. Les glycoprotéines se lient également au collagène, facilitant l'adhérence cellulaire à la matrice extracellulaire.

B. Fibres

Le **collagène**, fibre la plus abondante, est non élastique et constituée d'un réseau chevauchant d'une protéine, le **tropocollagène**, constituée de trois chaînes α. Il existe au moins douze sortes de collagènes différents, déterminées par la séquence en acides aminés des chaînes α. Chaque acide aminé en troisième position est une **glycine**, et la **proline**, l'**hydroxyproline** et l'**hydroxylysine** constituent la plus grande partie des sous-unités de tropocollagène.

Les collagènes les plus communs sont le type I (derme, os, capsule des organes, fibrocartilage, dentine, cément), le type II (cartilage élastique et hyalin), le type III (fibres de réticuline), le type IV (lamina densa de la lame basale), le type V (placenta) et le type VII (fibrilles d'ancrage de la lame basale). À l'exception du type IV, toutes les fibres collagènes ont une **périodicité de 67 nm** qui résulte de l'arrangement spécifique des molécules de tropocollagène.

La **synthèse du collagène** est réalisée dans le réticulum endoplasmique rugueux, où les polysomes contiennent différents ARNm codant pour les trois **chaînes α (préprocollagène)**. Dans les citernes du REG, les résidus proline et lysine sont **hydroxylés** et les résidus hydroxylysine sont **glycosylés**. Chaque chaîne α possède des **propeptides (télopeptides)** localisés aux deux extrémités amino- et carboxy-terminale. Ces propeptides permettent l'**alignement** précis des chaînes α, permettant la formation de la **triple hélice de procollagène**.

Des vésicules de transfert non recouvertes de clathrine transportent le procollagène vers l'**appareil de Golgi**, afin qu'il soit modifié, essentiellement par addition de chaînes latérales glucidiques. Après son transfert dans le **réseau transgolgien**, l'exocytose de la molécule de **procollagène** (*via* des vésicules non recouvertes de clathrine) et le clivage des **propeptides** par la **procollagène peptidase** entraînent la formation de tropocollagène.

Les molécules de **tropocollagène** s'auto-assemblent, formant des fibrilles donnant un aspect caractéristique de bandes périodiques de 67 nm. Le collagène de type IV est constitué de procollagène plus que d'unités de tropocollagène, d'où l'absence de périodicité et de formation de fibrilles dans ce type de collagène.

Les **fibres de réticuline** (collagène de type III) sont plus fines que le collagène de type I et possèdent beaucoup plus d'unités glucidiques que les autres unités de collagène. Lorsqu'elles sont colorées par l'argent, ce dernier s'y dépose préférentiellement.

Les **fibres élastiques** peuvent s'étirer jusqu'à 150 % de leur longueur de repos, sans se rompre. Elles sont constituées de **microfibrilles** (dont le constituant principal est la fibrilline) et d'**élastine** qui contient deux acides aminés inhabituels, la **desmosine** et l'**isodesmosine** qui permettent l'élasticité des fibres. Les molécules d'élastine sont liées de façon covalente les unes aux autres en réseau par l'intermédiaire de leurs résidus lysines.

C. Liquides interstitiels

Le **liquide interstitiel** est le composant liquide du sang, similaire au plasma, qui s'infiltre dans la substance fondamentale, transporte les nutriments, l'oxygène et d'autres substances dérivées du sang, l'oxyde de carbone et les produits de dégradation cellulaire. Ce fluide quitte le réseau vasculaire du côté artériel des capillaires et retourne dans la circulation du côté veineux ou veinules, l'excès de fluide pénétrant dans les capillaires lymphatiques.

II. Tissu adipeux

Il y a deux types de tissu adipeux : blanc (uniloculaire) et brun (multiloculaire). Les cellules du **tissu adipeux uniloculaire** stockent les triglycérides dans une gouttelette lipidique unique qui occupe la plus grande partie de la cellule. Les adipocytes synthétisent la **lipoprotéine lipase** qui est transportée à la surface luminale de la membrane endothéliale du capillaire, où elle hydrolyse les chylomicrons et les lipoprotéines de très faible densité. Les acides gras et les monoglycérides transportés par les adipocytes diffusent dans leur cytoplasme et sont réestérifiés en triglycérides. La **lipase hormono-sensible**, activée par l'AMPc, hydrolyse les lipides stockés en acides gras et glycérol, qui sont relargués en cas de besoin dans les capillaires pour être distribués à tout l'organisme.

Les **adipocytes multiloculaires** sont rares chez l'adulte. Ils sont présents chez le nouveau-né et chez l'animal qui hiberne. Ces cellules contiennent de multiples gouttes de lipides dans leur cytoplasme et de nombreuses mitochondries. Ces mitochondries permettent le découplage de l'oxydation et de la déphosphorylation et, au lieu de produire l'ATP, ces cellules dégagent de la chaleur, permettant à l'animal d'hiberner.

Chapitre 4

Cartilages et os

Les tissus servant de charpente au corps sont le cartilage et l'os. Au niveau de ces tissus conjonctifs spécialisés, comme dans les autres tissus conjonctifs, les composants intercellulaires interviennent notablement dans leur aspect microscopique.

CARTILAGE

Le cartilage constitue la charpente de certains organes : les surfaces articulaires des os, la plus grande part du squelette fœtal, bien que l'essentiel de celui-ci sera remplacé par du tissu osseux.

Il y a trois types de cartilages dans le corps : le cartilage hyalin, le cartilage élastique et le fibrocartilage. Le **cartilage hyalin** se trouve à la surface articulaire de la plupart des os, au niveau des anneaux en fer à cheval de la trachée, et des cartilages laryngés, costaux et nasaux entre autres. Le **cartilage élastique**, comme son nom l'indique, a une grande propriété d'élasticité due aux fibres élastiques contenues dans sa matrice. On le trouve dans des zones comme l'épiglotte, l'oreille externe, le conduit auditif et quelques-uns des plus petits cartilages laryngés. Le **fibrocartilage** n'est retrouvé que dans quelques localisations, notamment certaines symphyses, la trompe d'Eustache, les disques intervertébraux, les ménisques et dans certaines zones d'insertion des tendons sur l'os.

Le cartilage est une structure avasculaire, solide et quelque peu plastique, composée d'une matrice fondamentale de **glycosaminoglycanes sulfatées** à l'intérieur de laquelle sont contenus les fibres et les éléments cellulaires. Les fibres sont soit exclusivement du collagène, soit du collagène et élastine, selon le type de cartilage. Les éléments cellulaires, les **chondrocytes**, sont contenus à l'intérieur de petits espaces appelés **chondroplastes**, dispersés dans la matrice, ainsi que des **chondroblastes** et des **cellules chondrogènes**, ces deux types cellulaires se retrouvant dans le **périchondre**.

Le cartilage est habituellement entouré par une membrane de tissu conjonctif, le **périchondre** qui est composé d'une couche externe fibreuse et d'une couche interne chondrogène. La **couche fibreuse**, bien que pauvre en cellules, est composée essentiellement de fibroblastes et de fibres de collagène. La couche cellulaire interne ou **couche chondrogène** est constituée de chondroblastes et de cellules chondrogènes. Ces dernières donnent naissance aux chondroblastes, cellules responsables de la sécrétion de la **matrice cartilagineuse**. C'est à partir de cette couche que le cartilage peut croître par appositions à mesure que les chondroblastes sécrètent matrice et fibres autour d'eux ; ils se retrouvent emprisonnés dans leurs propres sécrétions et sont alors appelés chondrocytes. La place qu'ils occupent à l'intérieur de la matrice est appelée chondroplaste. Ces **chondrocytes**, au moins dans le cartilage jeune, possèdent la capacité de se diviser, contribuant ainsi à la croissance interne du cartilage (**croissance interstitielle**). Chaque logette, appelée dans ce cas niche cellulaire, peut contenir plusieurs chondrocytes (**groupe isogènique**).

Le **cartilage hyalin** est entouré d'un fin **périchondre**. Les fibres de collagène de ce cartilage sont, pour la plupart, très fines et ont donc tendance à être plutôt masquées par les **glycosaminoglycanes**, donnant à la matrice un aspect lisse et glacé.

Le **cartilage élastique** possède un périchondre. La matrice, en plus des fibres de collagène, contient de nombreuses fibres élastiques épaisses qui lui donnent son apparence caractéristique.

Le **fibrocartilage** diffère du cartilage élastique et hyalin car il n'a pas de périchondre. De plus, les chondrocytes sont plus petits et sont habituellement orientés selon des rangées longitudinales parallèles. La matrice de ce cartilage contient de nombreux faisceaux de fibres de collagène, épais, distribués entre les rangées de chondrocytes.

OS

Il a de très nombreuses fonctions qui incluent les fonctions de support, de protection, de stockage de minéraux, d'hématopoïèse et, au niveau des extrémités cartilagineuses spécialisées, il permet articulation ou mouvement. L'os, tissu conjonctif vasculaire, fait de cellules et de substance intercellulaire calcifiée, peut être dense (compact) ou spongieux « trabéculaire ». L'os spongieux, comme celui qui constitue les épiphyses ou la tête des os longs, est toujours entouré par de l'os compact.

L'**os spongieux** est constitué de vastes espaces cloisonnés par de fines lames anastomosées. Les vastes espaces sont les **espaces médullaires**, et les **lames d'os** sont les **travées** (trabeculae), composées de plusieurs couches ou **lamelles** (lamellea). L'os

---

Voir les schémas 4.1 et 4.2.

compact est beaucoup plus dense que l'os spongieux. Ses espaces sont petits, et son organisation lamellaire est beaucoup plus ordonnée et plus épaisse. La matrice calcifiée est composée de 50 % de minéraux (essentiellement **hydroxyapatite de calcium**) et de 50 % de matière organique (**collagène, glycosaminoglycanes associées aux protéines**) ainsi que de l'eau liée.

L'os est toujours recouvert et bordé par du tissu conjonctif lâche. La cavité médullaire est bordée par un **endoste**, constitué de cellules **ostéogéniques**, d'**ostéoblastes** et occasionnellement d'**ostéoclastes**. Le périoste recouvrant la surface osseuse est composé d'une couche fibreuse externe constituée essentiellement de fibres de collagène, habitée par des fibroblastes. La couche interne ostéogénique est constituée de quelques fibres de collagène et essentiellement de cellules ostéogéniques et de leurs progéniteurs, les ostéoblastes. Le périoste est fixé à l'os par l'intermédiaire des **fibres de Sharpey**, faisceaux de fibres de collagène piégées dans la matrice osseuse calcifiée durant l'ossification.

La matrice osseuse est produite par des ostéoblastes, dérivés de leurs précurseurs moins différenciés les **cellules ostéogéniques**. Lorsque les ostéoblastes élaborent la matrice osseuse, ils se retrouvent emprisonnés, et lorsque la matrice se calcifie, les ostéoblastes emprisonnés prennent le nom d'ostéocytes. Les ostéocytes, qui occupent des espaces lenticulaires appelés **ostéoplastes**, possèdent de longues expansions qui sont situées dans des canaux ou étroits tunnels appelés **canalicules**. Puisque l'os, à l'inverse du cartilage, est un tissu dur, vascularisé, perforé et pénétré par des vaisseaux sanguins, les canalicules s'ouvrent, éventuellement, à l'intérieur de canaux appelés **canaux haversiens** contenant les vaisseaux sanguins. Chaque canal haversien, avec les lamelles osseuses qui l'entourent contenant des canalicules irradiant vers lui à partir des ostéocytes piégés dans les lacunes, est appelé **ostéone** ou **système haversien**.

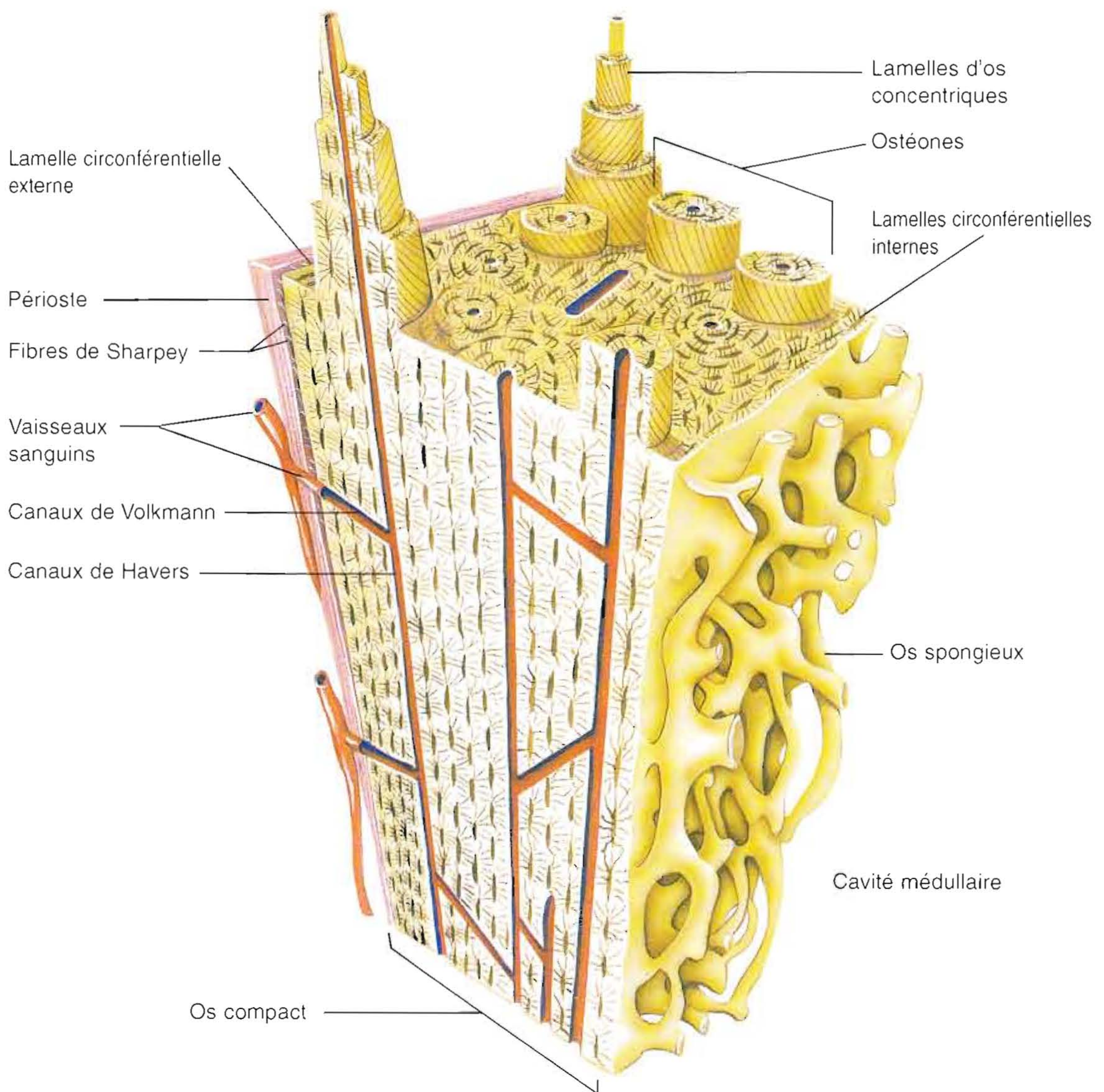
Les canalicules du système haversien s'étendent à partir du canal, afin de permettre les échanges des métabolites des cellules contre nutriments et oxygène. Les canaux haversiens, qui sont plus ou moins disposés parallèlement selon l'axe longitudinal des os longs, sont interconnectés par les **canaux de Volkmann**.

Les lamelles osseuses de l'os compact sont organisées en quatre systèmes lamellaires : les **lamelles circonférentielles interne** et **externe**, les **lamelles interstitielles** et les **ostéones**.

OSTÉOGENÈSE

L'ostéogenèse de l'os se réalise soit par **ossification de membrane**, soit par **ossification endochondrale**. La première se produit dans un tissu membraneux mésenchymateux richement vascularisé à l'intérieur duquel les **cellules mésenchymateuses** se différencient en ostéoblastes (possiblement par l'intermédiaire de *cellules ostéogéniques*), qui commencent à élaborer la matrice osseuse, formant ainsi une travée d'os. Au fur et à mesure que des travées voisines se forment, elles seront interconnectées. Fusionnant les unes avec les autres, elles forment l'**os spongieux**, qui sera remodelé pour donner naissance à l'**os compact**. Les surfaces de ces travées sont colonisées par les ostéoblastes. Fréquemment, un autre type de cellules, les ostéoclastes, peut être observé. Ces grandes cellules plurinucléées, dérivées des **monocytes**, sont retrouvées à l'intérieur de dépressions superficielles de la surface trabéculaire (**lacunes de Howship**) et sont chargées de résorber l'os. C'est par l'intermédiaire de l'action intégrée de ces cellules et des ostéoblastes que l'os est remodelé. La région de la membrane mésenchymateuse, qui ne participe pas au processus d'ossification, donnera la composante de tissus mous de l'os (périoste, endoste). L'os nouvellement formé est appelé os primaire ou os réticulaire, puisque l'arrangement des fibres collagène n'a pas l'orientation précise retrouvée dans l'os adulte. L'interaction intégrée entre ostéoblastes et ostéoclastes assurera le remplacement de l'os réticulaire par l'**os secondaire** ou **os mature**.

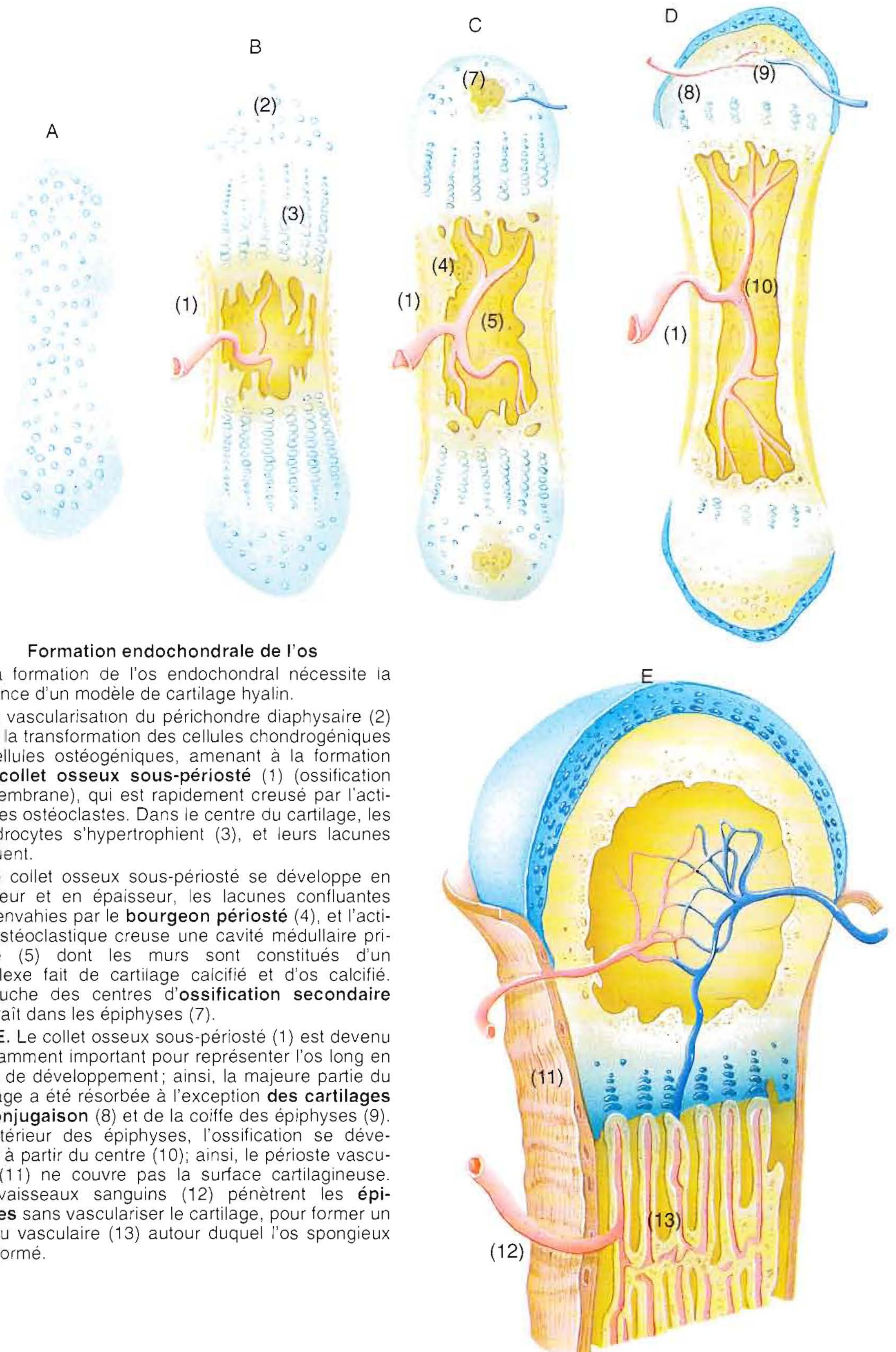
L'**ossification endochondrale**, responsable de la formation des os longs et des os courts, repose sur l'existence d'un modèle fait de cartilage hyalin qui est utilisé comme moule, sur et à l'intérieur duquel l'os est formé. Cependant, le cartilage ne devient pas de l'os. À la place, un **collet osseux souspérioste** est formé (par ossification de membrane) autour de l'équateur du moule cartilagineux. Ce collet s'étend en épaisseur et en longueur. Les chondrocytes hypertrophiques situés au centre du moule résorbent une partie de leur matrice, creusant ainsi leurs lacunes, de telle façon que certaines d'entre elles confluent. Les **chondrocytes hypertrophiés**, après avoir participé à la calcification du cartilage, dégénèrent et meurent. Les espaces nouvellement formés sont envahis par le **bourgeon périosté** composé de vaisseaux sanguins, de cellules mésenchymateuses et de cellules ostéogéniques. Les cellules ostéogéniques se différencient en ostéoblastes, et ces cellules élaborent une matrice osseuse circonscrivant le cartilage calcifié. Au fur et à mesure que le collet d'os sous-périosté s'étend en épaisseur et en longueur, les ostéoclastes résorbent le complexe cartilage calcifié-os calcifié, créant un profond espace, la future cavité médullaire (qui sera peuplée par les cellules de la moelle). La totalité du processus d'ossification s'étendra à partir de ce centre d'ossification primaire, et éventuellement la majeure partie du modèle cartilagineux sera remplacée par de l'os, formant la **diaphyse** d'un os long. La formation des **épiphyses osseuses** (centres d'ossification secondaire) se déroule de façon différente car une couverture cartilagineuse doit être conservée au niveau de la surface articulaire. La croissance en longueur d'un os long est due à la présence des cartilages de conjugaison situés entre les épiphyses et la diaphyse.



Os compact

L'os compact est entouré par un tissu conjonctif collagène dense et irrégulier, le **périoste**, qui est attaché à la **lamelle circonférentielle externe** par les **fibres de Sharpey**. Les vaisseaux sanguins du périoste pénètrent l'os par un large canal nutritif ou par les petits **canaux de Volkmann** qui apportent les vaisseaux sanguins aux **canaux de Havers** des **ostéones**, mais interconnectent aussi les canaux haversiens adjacents. Chaque ostéone est composé de lamelles d'os concentriques dont les fibres de collagène sont arrangées de telle façon qu'elles sont perpendiculaires à celles de lamelles contiguës. Les **lamelles circonférentielles internes** sont bordées par de l'os spongieux recouvert d'endoste qui fait saillie à l'intérieur de la cavité médullaire.

SCHÉMA 4.1. Os



Formation endochondrale de l'os

A. La formation de l'os endochondral nécessite la présence d'un modèle de cartilage hyalin.

B. La vascularisation du périchondre diaphysaire (2) induit la transformation des cellules chondrogéniques en cellules ostéogéniques, amenant à la formation d'un **collet osseux sous-périosté** (1) (ossification de membrane), qui est rapidement creusé par l'activité des ostéoclastes. Dans le centre du cartilage, les chondrocytes s'hypertrophient (3), et leurs lacunes confluent.

C. Le collet osseux sous-périosté se développe en longueur et en épaisseur, les lacunes confluantes sont envahies par le **bourgeon périosté** (4), et l'activité ostéoclastique creuse une cavité médullaire primitive (5) dont les murs sont constitués d'un complexe fait de cartilage calcifié et d'os calcifié. L'ébauche des centres d'**ossification secondaire** apparaît dans les épiphyses (7).

D et **E.** Le collet osseux sous-périosté (1) est devenu suffisamment important pour représenter l'os long en cours de développement; ainsi, la majeure partie du cartilage a été résorbée à l'exception **des cartilages de conjugaison** (8) et de la coiffe des épiphyses (9). A l'intérieur des épiphyses, l'ossification se développe à partir du centre (10); ainsi, le périoste vasculaire (11) ne couvre pas la surface cartilagineuse. Les vaisseaux sanguins (12) pénètrent les **épiphyses** sans vasculariser le cartilage, pour former un réseau vasculaire (13) autour duquel l'os spongieux sera formé.

SCHÉMA 4.2. Formation endochondrale de l'os

Résumé de l'histologie

I. Cartilage

A. Cartilage embryonnaire

1. Périchondre

Le **périchondre** est très fin et cellulaire.

2. Matrice

La **matrice** est peu abondante et d'apparence lisse.

3. Cellules

Nombreux, petits et ronds, les **chondrocytes** sont logés à l'intérieur de petits espaces dans la matrice. Ces espaces sont appelés **chondroplastes** ou **lacunes**.

B. Cartilage hyalin

1. Périchondre

Le périchondre est fait de deux couches : une externe, la **couche fibreuse**, qui contient du collagène et des fibroblastes, et une interne, la **couche chondrogénique**, qui contient des cellules **chondrogéniques** et **chondroblastes**.

2. Matrice

La **matrice** est d'aspect lisse et basophile. Elle est composée de deux zones, la matrice **territoriale** (**capsulaire**), qui est plus sombre et entoure les **lacunes**, et la matrice **interterritoriale** (**intercapsulaire**), qui est plus claire. Les fibrilles de collagène sont masquées par la substance fondamentale.

3. Cellules

Les **chondrocytes** sont retrouvées soit individuellement dans les **lacunes**, ou peuvent être deux ou trois (**groupe isogénique**) par lacune. Cette dernière disposition définie la **croissance interstitielle**. La **croissance par apposition** a lieu juste dans la profondeur du périchondre, et est le fait des **chondroblastes**.

C. Cartilage élastique

1. Périchondre

Le périchondre est identique dans le cartilage élastique et dans le cartilage hyalin.

2. Matrice

La **matrice** contient de nombreuses **fibres élastiques** sombres en plus de **fibrilles de collagène**.

3. Cellules

Les cellules sont des **chondrocytes**, des **chondroblastes** et des **cellules chondrogéniques** comme dans le cartilage hyalin.

D. Fibrocartilage

1. Périchondre

Le périchondre est habituellement absent.

2. Matrice

La **substance fondamentale** de la matrice est très peu abondante. De nombreux faisceaux de collagène épais sont disposés entre des rangées de chondrocytes parallèles.

3. Cellules

Les **chondrocytes** du fibrocartilage sont plus petits que ceux du cartilage hyalin ou élastique, et sont disposés en rangées longitudinales parallèles localisées entre d'épais faisceaux de fibres de collagène.

II. Os

A. Os compact décalcifié

1. Périoste

Le **périoste** est fait de deux couches : une externe, la **couche fibreuse**, contenant des **fibres de collagène** et des **fibroblastes**, et interne, la **couche ostéogénique**, contenant des **cellules ostéogéniques** et **des ostéoblastes**. Elle est rattachée à l'os par les **fibres de Sharpey**.

2. Système lamellaire

L'**organisation lamellaire** est faite de **lamelles circonférentielles externes et internes**, d'**ostéones** (**systèmes des canaux de Havers**) et de **lamelles interstitielles**.

3. Endoste

L'**endoste** est une fibre membrane de tissu conjonctif tapissant la **cavité médullaire**, qui contient la **moelle osseuse jaune** ou **blanche**.

4. Cellules

Les **ostéocytes** sont contenus dans les petits espaces appelés **lacunes** ou **ostéoplastes**. Les **ostéoblastes** et les **cellules ostéogéniques** sont situées dans la couche ostéogénique du périoste, dans l'endoste, et tapissent les canaux de Havers. Les **ostéoclastes** sont situés dans les **lacunes de Howship**, le long des fronts de résorption osseuse. La substance **ostéoïde**, matrice osseuse non calcifiée, est interposée entre les cellules de l'os et le tissu calcifié.

5. Distribution vasculaire

Des vaisseaux sanguins sont retrouvés dans le périoste, dans la cavité médullaire et dans les canaux de Havers des ostéones. Les canaux de Havers sont connectés par les canaux de Volkmann.

B. Os compact abrasé non décalcifié

1. Systèmes lamellaires

L'organisation lamellaire a un aspect caractéristique avec un os constitué de fines couches ou **lamelles**. Elles sont organisées en **lamelles circonférentielles externes** et **internes**, en **ostéones** et en **lamelles interstitielles**. Les **ostéones** sont des structures cylindriques composées de lamelles d'os concentriques. Leurs **lacunes** sont vides, mais sur l'os vivant, elles contiennent des ostéocytes.

Les **canalicules** irradient à partir de **lacunes** vers le canal de Havers central qui, dans l'os vivant, renferment des vaisseaux sanguins, des ostéoblastes et des cellules ostéogéniques. La bordure périphérique de chaque ostéone est marquée par une couronne de ciment. Les **canaux de Volkmann** sont interconnectés aux canaux de Havers voisins.

C. Os spongieux décalcifié

1. Systèmes lamellaires

L'organisation lamellaire consiste en **spicules** et **trabécules** d'os.

2. Cellules

Comme précédemment, les **ostéocytes** sont logés dans des lacunes. Les ostéoblastes tapissent toutes les trabécules et les spicules. Parfois, de grands **ostéoclastes** multinuclées occupent des **lacunes de Howship**. La **substance ostéoïde**, matrice osseuse non calcifiée, est interposée entre les cellules de l'os et le tissu calcifié.

La **moelle osseuse** occupe les espaces à l'intérieur et entre les **trabécules**.

D. Ossification de membrane

1. Centres d'ossification

Les **centres d'ossification** sont des zones vascularisées de tissu conjonctif **mésenchymateux** au niveau duquel des **cellules mésenchymateuses** se différencient probablement en **cellules ostéogéniques**, elles-mêmes se différenciant en **ostéoblastes**.

2. Systèmes lamellaires

L'organisation lamellaire débute lorsque les **spicules** et les **trabécules** se forment à l'intérieur des **ostéones primitifs** entourant les vaisseaux sanguins. Le premier os formé est l'**os primaire**.

3. Cellules

Les cellules de l'ossification intramembranaire sont les cellules **ostéogénétiques**, les **ostéoblastes**, les **ostéocytes** et les **ostéoclastes**. On retrouve de plus des cellules mésenchymateuses et hématopoïétiques.

E. Ossification endochondrale

1. Centre d'ossification primaire

Le **périchondre** de la **diaphyse** du modèle cartilagineux se vascularise, puis les chondrocytes les plus centraux s'hypertrophient, les lacunes contiguës confluent, les restes cartilagineux se calcifient, puis survient la **mort des chondrocytes**. De façon concomitante avec ces éléments, les **cellules chondrogéniques** du périchondre se transforment en **cellules ostéogéniques** qui, en définitif, se différencient en **ostéoblastes**. Les ostéoblastes forment les **collets osseux sous-périostés**, transformant ainsi le **périchondre** de recouvrement en **périoste**. Le bourgeon périosté envahit la diaphyse, pénétrant à l'intérieur des **lacunes** confluantes rendues vides par la mort des chondrocytes. Les cellules ostéogéniques donnent naissance aux ostéoblastes qui élaborent de l'os sur les **travées de cartilages calcifiés**. L'hématopoïèse débute dans la cavité médullaire primitive : des **ostéoclastes** (et selon certains, des chondroclastes) se développent pour résorber les travées de cartilages calcifiés recouvertes d'os au fur et à mesure que le collet osseux sous-périosté s'épaissit et s'allonge.

2. Centre d'ossification secondaire

Le **centre d'ossification épiphysaire (secondaire)** est initié un peu après la naissance. Il se développe à partir du centre des épiphyses et s'accroît de façon radiée à partir de ce point, ne laissant du cartilage qu'au niveau de la **surface articulaire** et à l'interface, entre l'épiphyse et la diaphyse au niveau du futur **cartilage de conjugaison**.

3. Cartilage de conjugaison

Le **cartilage de conjugaison** est responsable de la croissance ultérieure en longueur de l'os long. Il est divisé en cinq zones :

1. **zone de réserve cartilagineuse**, région au niveau de laquelle les chondrocytes sont disposés sans ordre particulier ;
2. **zone de prolifération cellulaire** où les chondrocytes sont disposés en rangées dont l'axe longitudinal est parallèle à celui de l'os en formation ;
3. **zone de maturation cellulaire et d'hypertrophie**, au niveau de laquelle les cellules deviennent plus volumineuses et où la matrice extracellulaire adjacente s'amincit considérablement ;
4. **zone de calcification cartilagineuse** où les lacunes confluent, et à l'intérieur de laquelle la matrice située entre les rangées adjacentes de chondrocytes se calcifie, entraînant ainsi la mort des chondrocytes ;
5. **zone ostéogène** où les ostéoblastes déposent de l'os sur les restes de cartilages calcifiés entre les rangées adjacentes. Des ostéoclastes (et selon certains, des chondroclastes) résorbent le complexe calcifié.

Résumé de l'histophysiologie

I. Cartilage

A. Matrice cartilagineuse

Le **cartilage hyalin** est un tissu conjonctif avasculaire dont la matrice, souple, fournit un support aux mouvements des nutriments et des déchets, entre périchondre et chondrocytes. La matrice extracellulaire est constituée de **collagène de type II** contenu dans une substance fondamentale amorphe composée de glycosaminoglycanes, d'acide hyaluronique sur lesquels sont accrochés des protéoglycanes. Les composants glycosaminoglycaniques des protéoglycanes sont essentiellement du **chondroïtine-4-sulfate** et **chondroïtine-6-sulfate**. La nature acide des protéoglycanes, associée avec la taille énorme du complexe protéoglycane-acide hyaluronique, fait que ces molécules occupent une **place** considérable et ont une capacité énorme à fixer les cations et l'eau. De plus, la matrice contient des **glycoprotéines** qui permettent aux cellules de rester en contact avec la matrice intercellulaire.

Le **cartilage élastique** est identique au cartilage hyalin, mais il contient aussi des **fibres élastiques**. Le **fibrocartilage** ne possède pas de périchondre, contient une quantité réduite de matrice et du **collagène de type I** en abondance, disposé en faisceaux parallèles.

B. Chondrocytes

Les **chondrocytes** des cartilages hyalin et élastique se ressemblent car ils peuvent être disposés individuellement dans leurs **lacunes** ou chondroplastes ou dans des **niches cellulaires** (dans le cartilage jeune). Les chondrocytes situés en périphérie sont de forme lenticulaire, alors que ceux situés en position centrale dans le cartilage sont arrondis. Les cellules remplissent complètement leur lacune. Elles contiennent du glycogène en abondance, fréquemment des grandes gouttelettes lipidiques et une machinerie de synthèse protéique bien développée (réticulum endoplasmique rugueux, appareil de Golgi, réseau transgolgien ainsi que des mitochondries), puisque ces cellules assurent le renouvellement continuel de la matrice cartilagineuse.

II. Os

A. Matrice osseuse

L'**os** est un tissu conjonctif **calcifié** et vascularisé. Ses cellules sont situées dans le périoste périphérique, dans l'endoste le bordant intérieurement ou à l'intérieur de cavités lenticulaires appelées **lacunes** ou **ostéoplastes**. Des petits canaux appelés **canalicules**, contenant des expansions cytoplasmiques des ostéocytes, servent au transport de nutriments, d'hormones ou aux autres substances indispensables.

La matrice organique de l'os est composée essentiellement de **collagène de type I** et de **glycoprotéines** sulfatées ainsi que quelques **protéoglycanes**. La matrice de collagène est calcifiée par des cristaux d'hydroxyapatite de calcium, faisant de l'os l'un des constituants les plus durs du corps. La présence de ces cristaux fait de l'os le lieu de stockage de l'organisme du calcium, des phosphates et d'autres ions inorganiques. Ainsi, l'os est dans un état de flux dynamique, gagnant et perdant continuellement des ions inorganiques afin de maintenir équilibrés les bilans calcique et phosphaté du corps.

B. Cellules de l'os

Les **cellules ostéogéniques** sont des cellules aplaties, non différenciées, situées dans la couche cellulaire du périoste, dans l'endoste, et bordant les canaux de Havers. Elles donnent naissance aux ostéoblastes.

Les **ostéoblastes** sont des cellules cubiques ou cylindriques, responsables de la synthèse de la matrice osseuse. Au fur et à mesure qu'elles élaborent de la matrice, elles s'en trouvent entourées et deviennent des ostéocytes. La matrice osseuse est calcifiée par dépôt dans la matrice des **vésicules matricielles** dérivées des ostéoblastes. Lorsque les ostéoblastes sont quiescents, ils perdent l'essentiel de leur machinerie de synthèse protéique et ressemblent à des cellules ostéogéniques.

Les **ostéocytes** sont des cellules aplaties, discoïdes, situées dans les **lacunes** ou **ostéoplastes**; ils sont responsables de la maintenance de l'os. Leurs expansions cytoplasmiques établissent des contacts et forment, à l'intérieur des canalicules, des **jonctions communicantes** avec les expansions d'autres ostéocytes; ainsi, ces cellules forment un réseau communiquant, de telle façon qu'un grand nombre d'ostéocytes est capable de répondre aux variations du taux sérique de calcium ainsi qu'à la **calcitonine** et à la **parathormone**, sécrétées respectivement par les glandes thyroïde et parathyroïde. Ainsi, ces cellules sont responsables du contrôle, à court terme, des bilans calcique et phosphaté de l'organisme. Les **ostéoclastes** sont des cellules plurinucléées dérivées des monocytes; ils sont responsables de la résorption de l'os. Une coopération entre ostéoclastes et ostéoblastes est responsable non seulement de la formation, du remodelage et de la réparation de l'os, mais aussi de la maintenance à long terme des bilans calcique et phosphaté de l'organisme.

Chapitre 5

Sang et hématopoïèse

Le sang, dont le volume moyen chez l'homme est de 5 litres, est un **type spécialisé de tissu conjonctif*** composé de cellules, de dérivés cellulaires et d'un composant fluide intercellulaire, le plasma. Le sang circule à travers tout l'organisme et est parfaitement adapté à ses multiples fonctions de transport des nutriments, de l'oxygène, des déchets, du gaz carbonique, des hormones, des cellules et d'autres substances. De plus, le sang a pour rôle le maintien de la température du corps.

CELLULES ET DÉRIVÉS CELLULAIRES

Les cellules du sang peuvent être classées en hématies (globules rouges) et en leucocytes (globules blancs). Les **globules rouges (GR)**, les cellules les plus nombreuses, sont anucléées et agissent exclusivement dans le système circulatoire en transportant l'oxygène et le gaz carbonique vers et à partir des tissus de l'organisme. Les **globules blancs (GB)** exercent leurs fonctions à l'extérieur du système circulatoire et utilisent le courant sanguin comme mode de transport pour atteindre leurs destinations. On distingue deux catégories principales de globules blancs : les **cellules non granuleuses** et les **granulocytes**. Les lymphocytes et les monocytes constituent le premier groupe, les neutrophiles, éosinophiles et basophiles constituent le second. Les **lymphocytes** sont les cellules de base du système immunitaire ; il en existe trois catégories : les **lymphocytes T**, les **lymphocytes B** et les **lymphocytes nuls**, dont la distinction repose sur des techniques immunocytochimiques particulières. Les **monocytes** deviennent des macrophages à l'extérieur du courant sanguin, interviennent dans la phagocytose de substances particulières et collaborent avec les lymphocytes dans leurs activités immunologiques. Les **granulocytes** sont reconnaissables à leurs granules spécifiques distinctifs, dont la coloration est à la base de la classification de ces cellules. Les granules des **neutrophiles** possèdent une affinité limitée pour les colorants, tandis que ceux des **éosinophiles** prennent une coloration orangée et ceux des **basophiles** une coloration bleu nuit avec les colorants utilisés pour colorer les frottis sanguins. Tous les granulocytes ont une activité phagocytaire, mais les neutrophiles sont les plus avides. On pense que les éosinophiles jouent un rôle dans l'activité anti-parasitaire et dans la phagocytose des complexes antigène-anticorps ; la fonction précise des basophiles, quant à elle, reste inconnue. Cependant, les basophiles contiennent de l'**héparine** et de l'**histamine**, qu'ils peuvent libérer par dégranulation.

Le sang circulant contient également des dérivés ou fragments cellulaires appelés **plaquettes**. Ces structures de petite taille, rondes ou ovales, dérivent des **mégacaryocytes** de la moelle osseuse et agissent dans l'hémostase et les phénomènes de la coagulation du sang.

PLASMA

Le plasma est l'élément fluide du sang ; il représente environ 55 % du volume sanguin total. Il contient des sels et des ions tels que le calcium, le sodium, le potassium et le bicarbonate ; des grosses molécules comme l'**albumine**, les **globulines** et le **fibrinogène**, ainsi que des composés organiques, comme les différents acides aminés, des lipides, des vitamines, des hormones et des cofacteurs. Après coagulation, le **sérum**, couleur jaune paille, est séparé du caillot ; ce fluide est identique au plasma mais ne contient ni de fibrinogène ni d'autres composants de la coagulation.

HÉMATOPOÏÈSE

Les cellules du sang circulant ont une durée de vie relativement courte et doivent être renouvelées en permanence. Ce processus de renouvellement est appelé hématopoïèse. Toutes les cellules sanguines se développent à partir d'une même cellule précurseur pluripotente **appelée cellule souche hématopoïétique pluripotente (CSHP)**. Les CSHP de l'adulte sont contenues dans la moelle osseuse des os courts et plats. La **moelle osseuse** des os longs est rouge chez les sujets jeunes, puis s'infiltre de graisse chez l'adulte et prend une apparence jaune ; on l'appelle alors moelle jaune. Bien que l'on ait longtemps cru que le tissu adipeux était responsable de cette accumulation de graisse, on sait maintenant que les cellules responsables du stockage des graisses dans la moelle sont en fait les **cellules réticulaires du stroma**. La nomenclature des cellules décrites ci-dessous repose sur leur coloration avec les colorants utilisés en hématologie.

* N.d.T. : Actuellement le sang n'est plus décrit dans les tissus conjonctifs, lesquels ont une définition macromoléculaire.

LIGNÉE ÉRYTHROCYTAIRE

Le développement des hématies ou érythrocytes dépend des **CFUs** qui peuvent donner naissance à des cellules appelées BFU-E et/ou CFU-E. Il y a plusieurs générations de **CFU-E**, mais seules les dernières sont histologiquement reconnaissables, sous la forme de **proérythroblastes**. Ces cellules donnent naissance à des **proérythroblastes basophiles**, qui se divisent à leur tour pour donner naissance à des **érythoblastes basophiles**, qui, à leur tour, se divisent pour donner des **érythroblastes polychromatophiles**, qui se divisent pour former des **érythroblastes acidophiles (normoblastes)**. À ce stade, les cellules expulsent leur noyau et donnent naissance à des **réticulocytes** (à ne pas confondre avec les cellules réticulaires du tissu conjonctif), qui à leur tour donneront des globules rouges matures.

LIGNÉE GRANULOCYTAIRE

Le développement de la lignée granulocytaire se fait à partir des **CFUs** pluripotentes. Le premier membre individualisable de cette famille est le **myéloblaste**, qui donne naissance aux **promyéloblastes**, qui à leur tour se divisent pour donner des **promyélocytes** puis des myélocytes. Les myélocytes sont les premières cellules de cette lignée à posséder des granules spécifiques : on peut ainsi reconnaître les myélocytes neutrophiles, éosinophiles et basophiles. Les cellules suivantes de cette lignée sont les **métamyélocytes**, qui donnent naissance à des **neutrophiles à noyau non segmenté** *(band form)*, forme précoce des cellules qui, en maturant, donneront des granulocytes matures capables de pénétrer dans le courant sanguin.

Tableau 5.1. Éléments figurés du sang

	Diamètre (µm)						
Élément	Étalement	Suspension	N/mm³	% de leucocytes	Granules	Fonction	Noyau
Hématie	7-8	6-7	5×10^6 (homme) $4,5 \times 10^6$ (femme)		Aucun	Transport de O_2 et CO_2	Absence
Lymphocyte	8-10	7-8	1 500-2 000	20-25	Azurophiles seulement	Réponse immune	Volumineux central arrondi
Monocyte	12-15	10-12	200-800	3-8	Azurophiles seulement	Phagocytose	Volumineux encoché
Neutrophile	9-12	8-9	3 500-7 000	60-70	Azurophiles et petits spécifiques (neutrophiles)	Phagocytose	Polymorphe
Éosinophile	10-14	9-11	150-400	2-4	Azurophiles et spécifiques et de grande taille (granules spécifiques éosinophiles)	Phagocytose des complexes antigène-anticorps et contrôle des infections parasitaires	Bilobé
Basophile	8-10	7-8	50-100	0,5-1	Azurophiles et spécifiques de grande taille (basophiles) granules (héparine et histamine)	Peut-être phagocytose	Volumineux en forme de S
Plaquettes	2-4	1-3	250 000-400 000		Granulomères	Agrégation et coagulation	Aucun

PLANCHE 5.1. Sang circulant

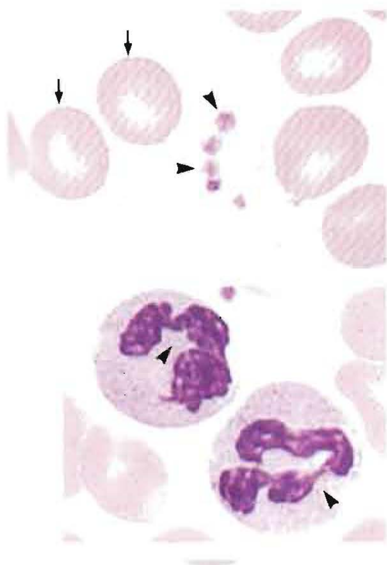


FIGURE 1. **Globules rouges. Homme.** × 1 325.
Les globules rouges *(flèches)* présentent une région centrale claire correspondant à la zone la plus fine du disque biconcave. Les plaquettes *(pointes de flèches)* possèdent une région centrale dense, le granulomère, et une région périphérique claire, le hyalomère.

FIGURE 2. **Neutrophiles. Homme.** × 1 325.
Les neutrophiles présentent un cytoplasme granuleux et un noyau à plusieurs lobes *(pointes de flèches)*.

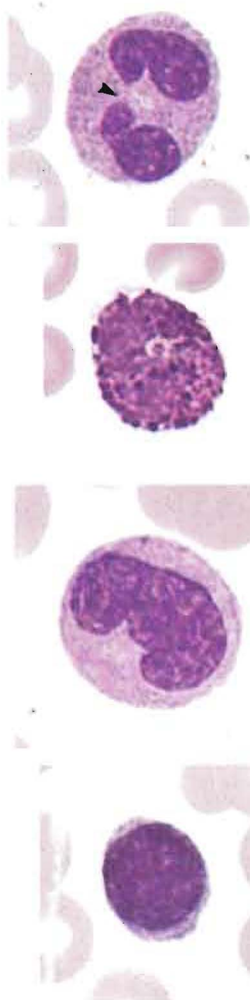


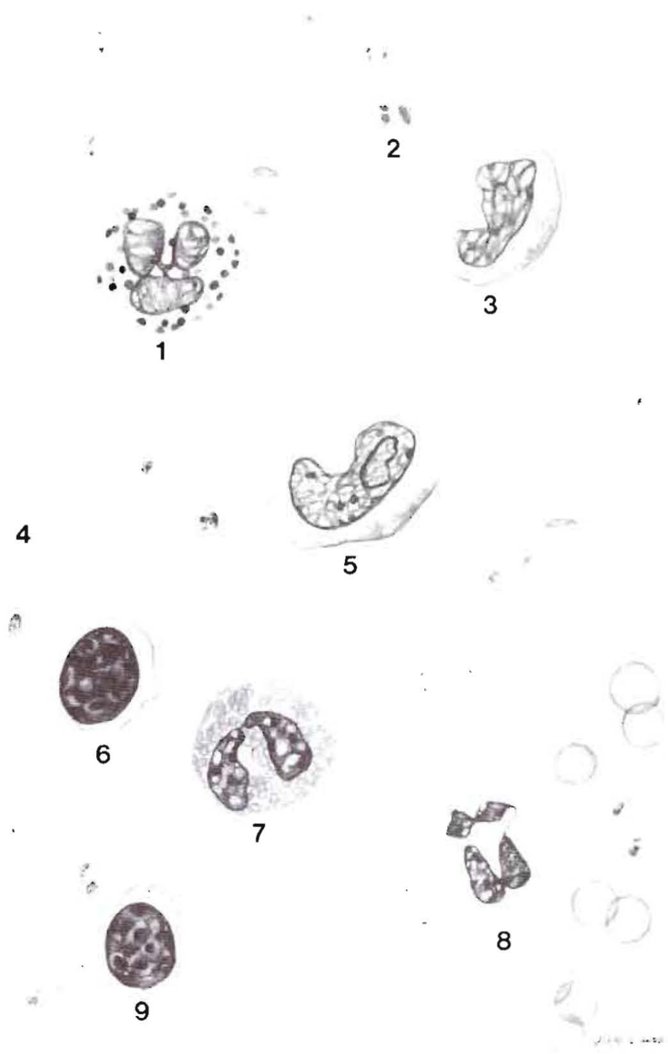
FIGURE 3. **Éosinophiles. Homme.** × 1 325.
Les éosinophiles sont reconnaissables à leurs volumineux granules roses et à leur noyau en chapelet de saucisses. Les deux lobes du noyau sont reliés par une fine région *(pointes de flèches)*.

FIGURE 4. **Basophiles. Homme.** × 1 325.
Les basophiles sont caractérisés par la présence de volumineux granules, sombres et denses.

FIGURE 5. **Monocytes. Homme.** × 1 325.
Les monocytes sont caractérisés par leur grande taille, leur grand noyau excentré réniforme et l'absence de granules spécifiques.

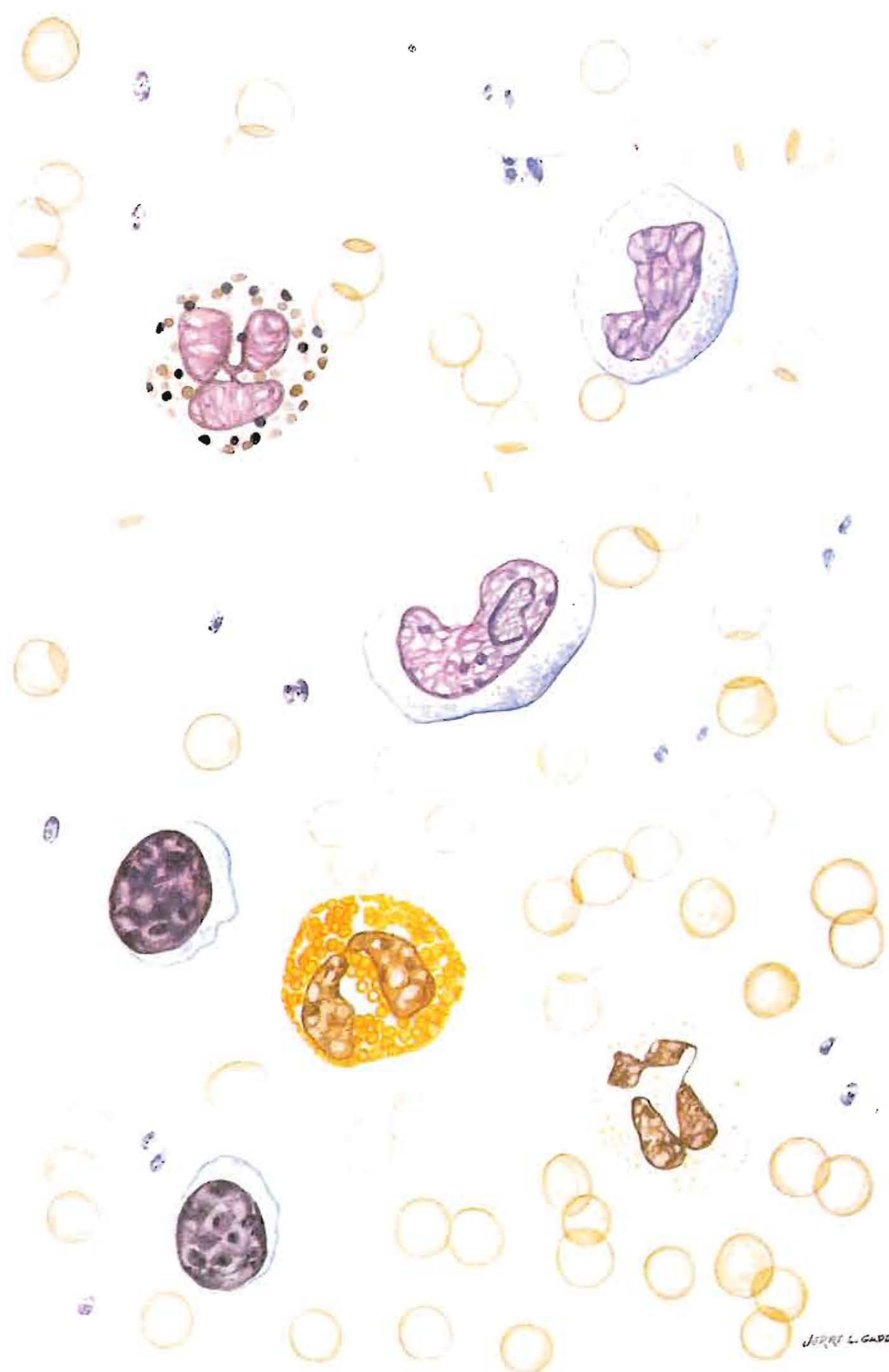
FIGURE 6. **Lymphocytes. Homme.** × 1 325.
Les lymphocytes sont de petites cellules possédant un noyau unique de grande taille, décentré, entouré d'une fine bande de cytoplasme bleu clair.

PLANCHE 5.2. Sang circulant



Sang circulant

1. Basophile
2. Plaquettes
3. Monocyte
4. Hématie
5. Monocyte
6. Lymphocyte
7. Éosinophile
8. Neutrophile
9. Lymphocyte


JERRY L. GADD

Résumé de l'histologie

I. Sang circulant

A. Hématies (GR)

Les GR sont des disques roses, biconcaves de 7-8 µm de diamètre. Ils n'ont pas de noyau et sont remplis d'hémoglobine.

B. Cellules non granuleuses

1. Lymphocytes

Morphologiquement, les **lymphocytes** peuvent être **petits**, **intermédiaires** ou **grands** (cette distinction n'ayant aucune relation avec les lymphocytes T, B ou nuls). La plupart des lymphocytes sont petits (8-10 µm de diamètre) et contiennent un noyau dense, bleu, excentré occupant la plus grande partie de la cellule, laissant une fine bande de cytoplasme périphérique bleu clair. Des granules azurophiles (lysosomes) peuvent être visibles dans le cytoplasme.

2. Monocytes

Les **monocytes** sont les plus grandes cellules du sang circulant (10-12 µm de diamètre). Ils contiennent une grande quantité de **cytoplasme gris bleu** contenant de multiples granules azurophiles. Le **noyau** est excentré, réniforme, et est constitué d'un réseau de chromatine dense avec des espaces clairs. Les lobes du noyau, dont les limites sont bien distinctes, se superposent les uns sur les autres.

C. Granulocytes

1. Neutrophiles

Les **neutrophiles** sont les leucocytes les plus nombreux. Ils ont un diamètre de 9-12 µm, contiennent un **cytoplasme rose pâle** rempli de nombreux granules azurophiles et de petits granules spécifiques. Ces cellules tirent leur nom de la faible coloration de leurs **granules spécifiques**. Le **noyau** est bleu foncé, dense et **plurilobé**, avec habituellement deux ou trois lobes reliés par une fine bande d'interconnexion.

2. Éosinophiles

Les **éosinophiles** ont un diamètre de 10-14 µm et possèdent de nombreux **granules spécifiques** sphériques de grande taille, réfringents, orangé rouge. Des granules azurophiles sont également présents. Le **noyau**, brun noir, est **bilobé** et ressemble à un chapelet de saucisses reliées par une fine bande.

3. Basophiles

Les **basophiles**, les moins nombreux des leucocytes, ont 8-10 µm de diamètre. Leur cytoplasme est souvent rempli de volumineux **granules spécifiques basophiles** qui apparaissent serrés le long de la membrane plasmique, leur donnant un aspect angulaire. Ces granules spécifiques masquent habituellement les **granules azurophiles** ainsi que le noyau bleu clair en forme de S.

D. Plaquettes

Les **plaquettes**, parfois appelées **thrombocytes**, sont des fragments cellulaires de petite taille, ronds (2-4 µm de diamètre). Elles ne possèdent pas de noyau, sont fréquemment agrégées les unes aux autres et présentent une région centrale granulaire, bleu foncé, le **granulomère**, et une région périphérique plus claire, bleu clair, le **hyalomère**.

II. Hématopoïèse *

Au cours du processus de maturation, les cellules hématopoïétiques subissent des modifications morphologiques évidentes. Tandis que les cellules deviennent plus matures, leur taille diminue. Leur noyau devient plus petit, la chromatine se condense et les nucléoles (qui ressemblent à de pâles régions grisées) disparaissent. Les granulocytes acquièrent d'abord leurs granulations azurophiles puis leurs granules spécifiques, et leur noyau se segmente. Les cellules de la lignée érythrocytaire n'acquièrent jamais de granules et perdent leur noyau.

A. Lignée érythrocytaire

1. Proérythroblaste

a. Cytoplasme

Amas bleu clair à bleu foncé sur un fond pâle gris bleu.

b. Noyau

Rond avec un fin réseau chromatinien; il est rouge vin et contient 3 à 5 nucléoles gris pâle.

2. Érythroblaste basophile

a. Cytoplasme

Amas bleutés dans un cytoplasme bleu pâle avec un soupçon de rose grisé colorant le fond du cytoplasme.

---

* Toutes les couleurs identifiant les cellules dans ce résumé sont des cellules obtenues à partir des colorations de May-Grunwald Giemsa ou de Wright, dérivées de la méthode Romanovsky appliquée aux frottis sanguins.

b. Noyau

Rond, un peu plus dense qu'au stade précédent ; rouge vin. Un nucléole peut être présent.

3. Érythroblaste polychromatophile

a. Cytoplasme

Rose jaunâtre nuancé de bleu.

b. Noyau

Petit et rond avec un réseau chromatinien condensé, épais, noir rougeâtre. Aucun nucléole n'est visible.

4. Érythroblaste acidophile

a. Cytoplasme

Rosé discrètement teinté de bleu.

b. Noyau

Structure sombre, condensée, ronde, qui peut être sur le point d'être expulsée de la cellule.

5. Réticulocyte

a. Cytoplasme

Il ressemble exactement à un globule rouge circulant normal : cependant, s'il est coloré par les colorants supravitaux (par exemple le bleu de méthylène), un réticulum bleuté (constitué principalement de réticulum endoplasmique rugueux) est clairement visible.

b. Noyau

Absent

B. Lignée granulocytaire

Les deux premiers stades de la lignée granulocytaire, le myéloblaste et le promyélocyte, ne contiennent pas de granules spécifiques. Ils acquièrent leur apparence définitive au stade de myélocyte où l'on peut distinguer les trois types : neutrophiles, éosinophiles, basophiles. Dans la mesure où leur seule différence réside dans ces granules spécifiques, seule la lignée neutrophile est décrite ici, étant sous-entendu que les myélocytes, métamyélocytes et granulocytes à noyau non séquencé *(band form)* existent dans ces trois variétés.

1. Myéloblaste

a. Cytoplasme

Petits amas bleus sur un fond bleu clair. Absence de granules. Bulles cytoplasmiques s'étendant autour de la périphérie de la cellule.

b. Noyau

Noyau rond, bleu rougeâtre, contenant un fin réseau chromatinien. Deux ou trois nucléoles pâles bien visibles.

2. Promyélocyte

a. Cytoplasme

Le cytoplasme est bleuté et contient de multiples granules sombres, azurophiles de petite taille.

b. Noyau

Noyau bleu rougeâtre rond, dont les brins de chromatine apparaissent plus denses qu'au stade précédent. Un nucléole est en général présent.

3. Myélocyte neutrophile

a. Cytoplasme

Cytoplasme bleu pâle contenant des granules foncés azurophiles et des granules (spécifiques) plus petits, neutrophiles. La région claire périnucléaire du Golgi est bien visible.

b. Noyau

Le noyau est rond, en général assez plat et excentré, avec un réseau chromatinien assez dense. Les nucléoles sont indistincts.

4. Métamyélocytes neutrophiles

a. Cytoplasme

Le cytoplasme est analogue à celui du stade précédent mais il est plus pâle, et la zone du Golgi est intriquée dans les indentations du noyau.

b. Noyau

Noyau excentré réniforme, contenant un réseau chromatinien dense et sombre. Absence de nucléoles.

5. Neutrophile à noyau non segmenté *(band form)*

a. Cytoplasme

Un peu plus clair que le cytoplasme du neutrophile mature. Présence à la fois de granules azurophiles et neutrophiles (spécifiques).

b. Noyau

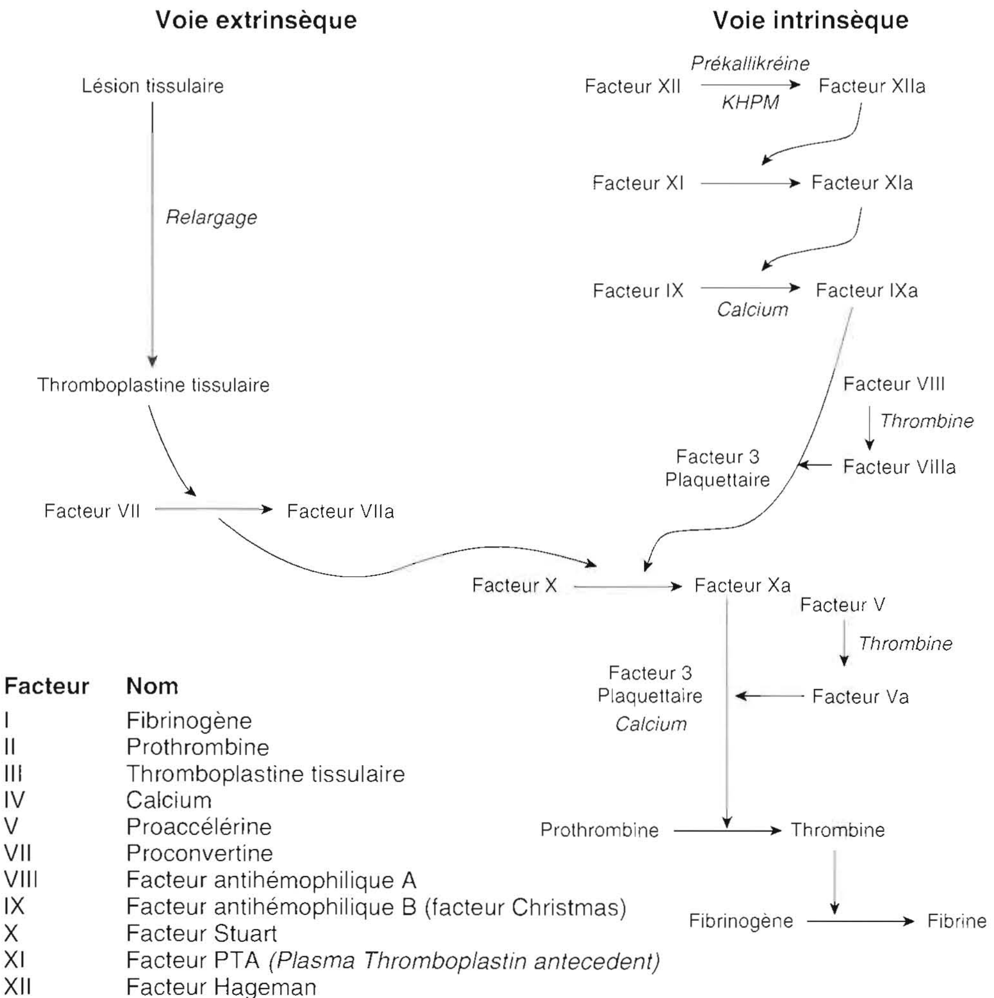
Noyau en fer à cheval bleu foncé, contenant un réseau chromatinien très dense. Absence de nucléoles.

Résumé de l'histophysiologie

1. Coagulation

La **coagulation** est le résultat de l'interaction finement contrôlée par de multiples protéines plasmatiques et les facteurs de la coagulation. Grâce aux mécanismes de régulation, la coagulation ne se déroule que lorsque la paroi endothéliale d'un vaisseau est lésée. Le processus de coagulation se déroule alors selon l'une des deux voies, **extrinsèque** ou **intrinsèque**, ces deux voies conduisant à l'étape finale de conversion du fibrinogène en fibrine. La voie extrinsèque est plus rapide à mettre en œuvre et implique la sécrétion de **thromboplastine tissulaire**. La voie intrinsèque est initiée plus lentement : elle dépend du contact entre le collagène de la paroi du vaisseau et les plaquettes (ou facteur XII), et nécessite la présence de **facteur von Willebrand** et de **facteur VIII**. Ces deux facteurs forment un complexe qui non seulement se lie au collagène exposé, mais également se fixe au niveau de sites récepteurs de la membrane plasmique des plaquettes, permettant l'agrégation des plaquettes et leur adhérence à la paroi du vaisseau.

Schéma de la cascade des événements intervenant au cours de la coagulation sanguine



Facteur	Nom
I	Fibrinogène
II	Prothrombine
III	Thromboplastine tissulaire
IV	Calcium
V	Proaccélérine
VII	Proconvertine
VIII	Facteur antihémophilique A
IX	Facteur antihémophilique B (facteur Christmas)
X	Facteur Stuart
XI	Facteur PTA *(Plasma Thromboplastin antecedent)*
XII	Facteur Hageman

* KHPM = kininogène de haut poids moléculaire.

II. Hématopoïèse post-natale

Chez l'adulte, l'**hématopoïèse** implique une cellule souche unique, la **cellule souche hématopoïétique pluripotente (totipotente) (CSHP)**, qui ressemble à un lymphocyte et appartient au groupe des **cellules nulles**. Les CSHP sont présentes en grand nombre dans la moelle mais sont également présentes dans le sang périphérique. Ces cellules ont un index mitotique élevé et forment à la fois d'autres CSHP, mais aussi deux **cellules souches hématopoïétique multipotentes**, les **CFU-S** (*colony forming unit-spleen* en anglais) et les CFU-Ly (*colony forming unit-lymphocyte* en anglais). Les CFU-S et CFU-Ly sont morphologiquement identiques aux CSHP, mais leur potentiel est plus limité. Les **CFU-Ly** donneront naissance aux CFU-LyB et aux CFU-LyT, progéniteurs des lymphocytes B et T. On appelle également les CFU-S **cellules souches myéloïdes**, car elles donnent naissance aux progéniteurs des érythrocytes, les **BFU-E** (et/ou **CFU-E**) : aux progéniteurs des éosinophiles, les **CFU-Eo** : aux progéniteurs des basophiles, les **CFU-Ba** ; et aux progéniteurs des neutrophiles et des monocytes, les **CFU-NM** qui donneront naissance respectivement aux **CFU-N** et aux **CFU-M**.

Plusieurs **facteurs de croissance hématopoïétiques** activent l'hématopoïèse. Ils agissent en se fixant sur des récepteurs de la membrane plasmique de leurs cellules cibles, et en contrôlant ainsi le taux de mitoses et le nombre d'événements mitotiques. De plus, ils stimulent la différenciation cellulaire et favorisent la survie des progéniteurs. Les facteurs les mieux connus sont l'**érythropoïétine** (qui agit sur les BFU-E et les CFU-E), l'**interleukine-3** (qui agit sur les CSHP, les CFU-S et les progéniteurs myéloïdes), l'**interleukine-7** (qui agit sur les CFU-Ly), le **facteur de croissance des colonies de granulocytes-macrophages (GM-CSF)** (qui agit sur les progéniteurs de monocytes et de granulocytes), le **facteur de croissance des colonies de granulocytes (G-CSF)** (qui agit sur les progéniteurs de granulocytes), et le **facteur de croissance des colonies de macrophages ou M-CSF** (qui agit sur les progéniteurs de monocytes).

III. Lymphocytes

Les trois types de lymphocytes, les lymphocytes B (cellules B), les lymphocytes T (cellules T) et les cellules nulles, sont morphologiquement impossibles à distinguer. On considère habituellement que les **lymphocytes T** sont responsables de la **réponse immunitaire à médiation cellulaire** et que les lymphocytes B interviennent dans la **réponse immunitaire à médiation humorale**. Les **cellules nulles** sont peu nombreuses, n'expriment pas de déterminants sur leur membrane cellulaire et sont de deux types : les **cellules souches hématopoïétiques pluripotentes** et les **cellules tueuses** (***natural killer cells*** en anglais).

A. Lymphocytes T

Les **lymphocytes** T n'interviennent pas seulement dans la réponse immunitaire cellulaire mais sont également responsables de la sécrétion de cytokines qui facilite l'initiation de la réponse humorale. Ils sont formés dans la moelle osseuse et migrent dans le cortex thymique où ils deviennent immunocompétents. Ils reconnaissent des **épitopes** (déterminants antigéniques) qui sont présentés par des

Sous-types de cellules T

Cellule	Type de CD	Classe de HLA reconnue	Principales cytokines sécrétées	Fonction
T_H	$CD4^+$	Type II	IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IFN-γ	Interagissent avec les cellules présentant l'antigène ; induisent les lymphocytes B à répondre à la stimulation antigénique ; induisent la différenciation et l'activation des cellules T_C
T_C	$CD8^+$	Type I	IFN-γ	Synthétisent des perforines qui entraînent la lyse des cellules étrangères et des cellules infectées par des virus
T_S	$CD8^+$			Suppriment l'activité des cellules T_H
T_M	$CD4^+$ (T_H) $CD8^+$ (T_C)			Restent dans la circulation, constituant une réserve de cellules immunocompétentes pour la réponse mémoire

cellules exprimant les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité **HLA** (*human leukocyte antigen* en anglais). Il existe différents sous-types de lymphocytes T, chacun possédant un **récepteur T (TCR pour *T cell receptor*)** à sa surface et une **batterie de déterminants de différenciation (molécules CD)**. Le premier reconnaît l'épitope, tandis que les secondes reconnaissent le type de molécules HLA à la surface de la cellule.

Les différents sous-types de cellules T sont les cellules T helper (T_H), les T cytotoxiques (T_C), les cellules T suppresseurs (T_S) et les cellules T à mémoire.

B. Lymphocytes B

Les **lymphocytes B** portent des molécules HLA de classe II et des **immunoglobulines de surface** sur leur membrane plasmique. Ils sont formés dans la moelle osseuse et y acquièrent leur compétence immunitaire. Ils sont responsables de la réponse humorale et, en réponse à une stimulation antigénique, se différencient en **plasmocytes** fabriquant des anticorps et en **cellules B à mémoire**.

C. Cellules NK

Les **cellules NK** appartiennent au groupe des cellules nulles. Elles possèdent un récepteur Fc mais pas de déterminants de surface, et sont responsables de la **cytotoxicité non spécifique** contre les cellules infectées par des virus ou les cellules tumorales. Elles fonctionnent également dans la **cytotoxicité cellulaire médiée par les anticorps (ADCC pour** *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity* en anglais).

Chapitre 6

Muscle

La capacité qu'ont les animaux à se déplacer est l'apanage de cellules très différenciées, de telle sorte qu'elles fonctionnent presque exclusivement pour la fonction contractile. Le processus contractile a été mis en place par l'organisme pour permettre différents modes de mouvements et d'autres activités nécessaires à sa survie. Certaines de ces activités dépendent de contractions rapides et de courte durée ; d'autres dépendent de contractions prolongées sans nécessité d'action rapide, alors que d'autres encore dépendent de contractions rythmiques, efficaces qui ont besoin d'être répétées à une fréquence rapide. Ces besoins variés sont fournis par trois types de muscles, respectivement : squelettique, lisse et cardiaque. On retrouve des similarités de base entre ces trois types de muscles. Ils sont **dérivés du mésoderme** et sont développés parallèlement à leur axe de contraction ; ils possèdent de nombreuses mitochondries pour suppléer à leurs besoins énergétiques élevés, et ils contiennent tous des **éléments contractiles** appelés **myofilaments**, sous forme d'**actine** et de **myosine**, ainsi que d'autres protéines contractiles associées. Les myofilaments des muscles cardiaques et squelettiques sont disposés en travées ayant un ordre spécifique qui génère des séquences répétées de bandes réparties d'une manière uniforme sur toute leur longueur, d'où leur appellation collective, les **muscles striés**.

Puisque les cellules musculaires sont plus longues que larges, elles sont communément appelées **fibres musculaires.** Cependant, il faut retenir que ces fibres sont des entités vivantes, contrairement aux fibres non vivantes du tissu conjonctif. Elles ne sont pas non plus analogues aux fibres nerveuses, qui sont des extensions vivantes de cellules nerveuses. Souvent, des termes particuliers sont utilisés pour la description des cellules musculaires : ainsi, la membrane des cellules musculaires est le **sarcolemme** (bien qu'initialement ce terme englobait la lame basale attenante et les fibres de réticuline), le cytoplasme est le **sarcoplasme**, les mitochondries sont les **sarcosomes**, et le réticulum endoplasmique est le **réticulum sarcoplasmique**.

Voir les schémas 6.1 et 6.2.

MUSCLE SQUELETTIQUE

Le **muscle squelettique** est revêtu de tissu conjonctif riche en collagène appelé **épimysium**, qui pénètre dans la substance du muscle, le séparant en faisceaux. Chaque faisceau est entouré du **périmysium**, tissu conjonctif lâche. Finalement, chaque fibre musculaire à l'intérieur d'un faisceau est entourée par de fines fibres de réticuline, l'**endomysium**. Les apports vasculaires et nerveux ont lieu grâce à ces compartiments de tissu conjonctif interconnectés. Chaque fibre musculaire squelettique est grossièrement cylindrique, et possède de nombreux noyaux disposés à la périphérie de la cellule, juste sous le sarcolemme. Les fibres musculaires coupées longitudinalement présentent des éléments contractiles intracellulaires, qui sont des travées parallèles de myofibrilles disposées longitudinalement. Cet arrangement produit un effet général de **bandes transversales**, alternativement des bandes claires et sombres traversant chaque cellule musculaire squelettique. Les bandes sombres sont les **bandes A**, et les bandes claires sont les **bandes I**. Chaque bande I est coupée en deux par un fin **disque Z**, et la région s'étendant d'un disque Z à un autre disque Z, le **sarcomère**, est l'unité contractile du muscle squelettique. La bande A est coupée en deux par une **zone H** plus pâle, dont le centre est marqué par un **disque M** sombre. Lors de la contraction musculaire, les diverses bandes transversales se comportent de façon caractéristique, en ce sens que l'épaisseur de la bande A reste constante, les deux disques Z se rapprochent l'un de l'autre et de la bande A : la bande I et la zone H sont effacées. La microscopie électronique a révélé que les bandes sont le résultat d'interpénétrations de myofilaments épais (myosine) et fins (actine avec ses protéines associées, la tropomyosine et la troponine). Ces fins filaments sont attachés aux disques Z. La bande I consiste simplement en des filaments fins, alors que la bande A, à l'exception de ses composants H et M, consiste à la fois en des filaments épais et fins. Lors de la contraction, les portions de filaments épais et fins se chevauchent (théorie des filaments coulissant pour la contraction), et les disques Z sont attirés près de l'extrémité des filaments épais.

Les impulsions nerveuses, transmises aux **jonctions neuromusculaires** par l'**acétylcholine** à travers la **fente synaptique**, provoquent une vague de dépolarisation du sarcolemme, avec pour résultat éventuel une contraction musculaire. Cette vague de

dépolarisation est distribuée à travers les fibres musculaires par des tubules transversaux (**tubules T**), invaginations tubulaires du sarcolemme. Les tubules T sont étroitement associés avec les dernières citernes du réticulum sarcoplasmique (SR), de sorte que chaque tubule T est flanqué de deux éléments du SR, formant une triade. Lors de la contraction, les tubules T transmettent la décharge électrique à l'intérieur des fibres musculaires, provoquant ainsi le relargage d'ions calcium du SR. Les ions calcium interagissent avec les myofilaments fins permettant à la contraction d'avoir lieu.

Comme prévention contre le déchirement des fibres musculaires dû à un étirement trop important, et pour l'informer de la position du corps dans l'espace tridimensionnel, les tendons et les muscles sont équipés de récepteurs spécialisés, respectivement les organes de Golgi des tendons et les fuseaux neuro-musculaires.

MUSCLE CARDIAQUE

Les **cellules musculaires cardiaques** sont également striées, mais chaque cellule contient habituellement un noyau central. Ces cellules sont associées par des jonctions spécialisées appelées **disques intercalaires**, puisqu'ils s'invaginent entre eux. La contraction du muscle cardiaque est involontaire, et les cellules possèdent un rythme intrinsèque, coordonné par les **fibres de Purkinje**, qui sont des cellules musculaires modifiées.

MUSCLE LISSE

Le **muscle lisse** n'a pas non plus de commande volontaire. Chaque cellule musculaire lisse fusiforme abrite un noyau unique central, qui devient spiralé lors de la contraction de la cellule. Les cellules musculaires lisses contiennent un arrangement de filaments épais et fins apparemment dû au hasard, dont l'interdigitation lors de la contraction est soutenue par un type de filament intermédiaire. Ces filaments intermédiaires forment des corps denses là où ils s'entrecroisent et aux points d'attachement à la face cytoplasmique du sarcolemme. Le muscle lisse peut être de type multi-unitaire, où chaque cellule possède son propre nerf afférent, ou de type muscle lisse viscéral, où les impulsions nerveuses sont transmises via des **nexus (jonctions communicantes ou de type gap)** d'une cellule musculaire à sa voisine.

Les striations du muscle squelettique sont séparées en **bandes A** et **bandes I**. Les bandes I sont séparées en deux moitiés égales par un **disque Z**, et chaque bande A a une zone claire, la **bande H**. Le centre de chaque bande H est occupé par une **bande M** sombre. Les myofibrilles adjacentes sont attachées entre elles par l'intermédiaire de filaments de desmine et de vimentine. L'unité de base de contraction de la cellule musculaire squelettique est le **sarcomère**, un regroupement de **myofilaments** (**filaments épais** et **fins**) précisément ordonnés. Les invaginations tubulaires, ou **tubules T** (**tubules transversaux**), de la membrane de la cellule musculaire pénètrent profondément dans le sarcoplasme et entourent les myofibrilles de telle sorte qu'à la jonction des bandes A et I, ces tubules sont associés aux **citernes terminales** dilatées du réticulum sarcoplasmique (ER lisse), formant ainsi les triades.

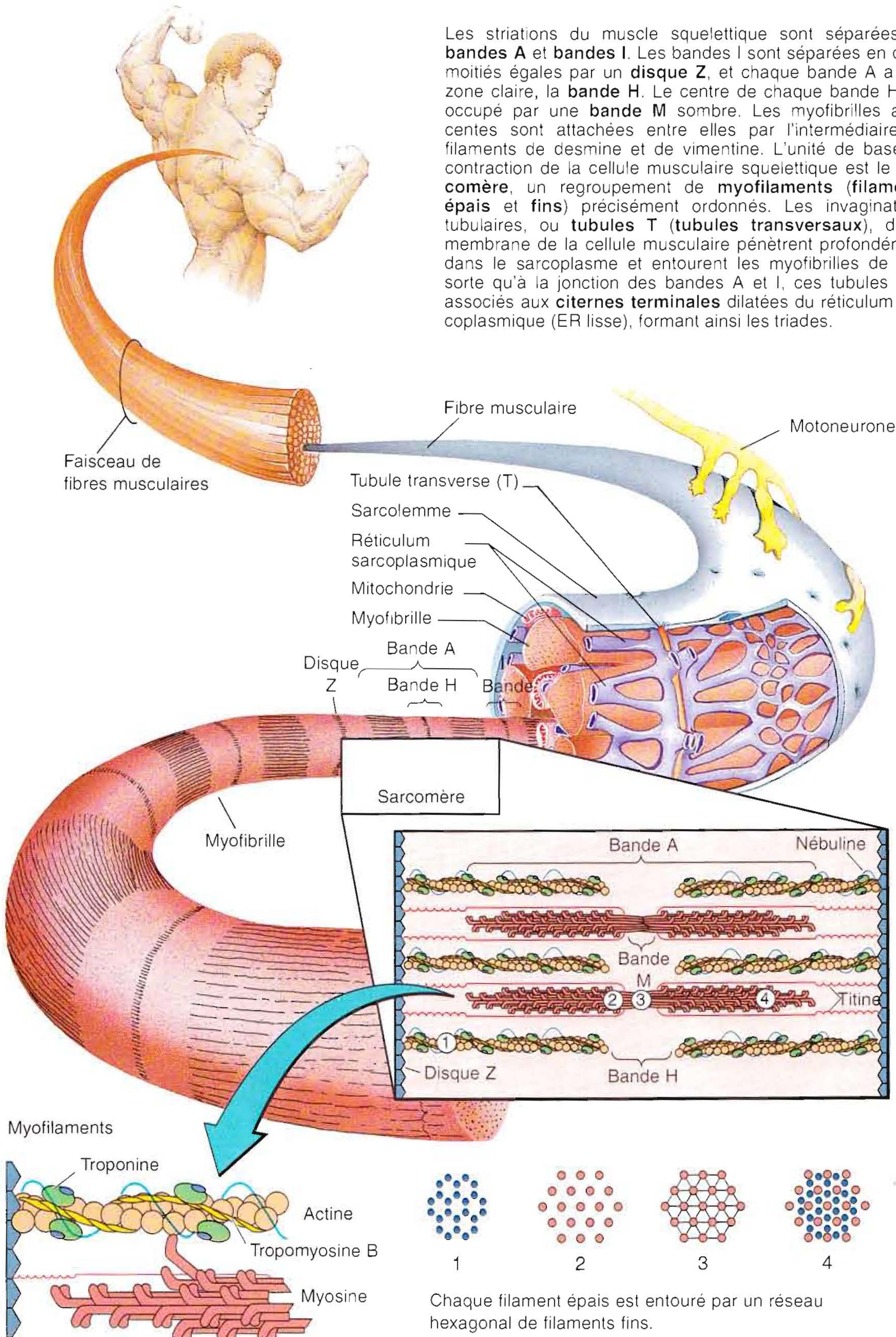


SCHÉMA 6.1. Structure moléculaire du muscle squelettique

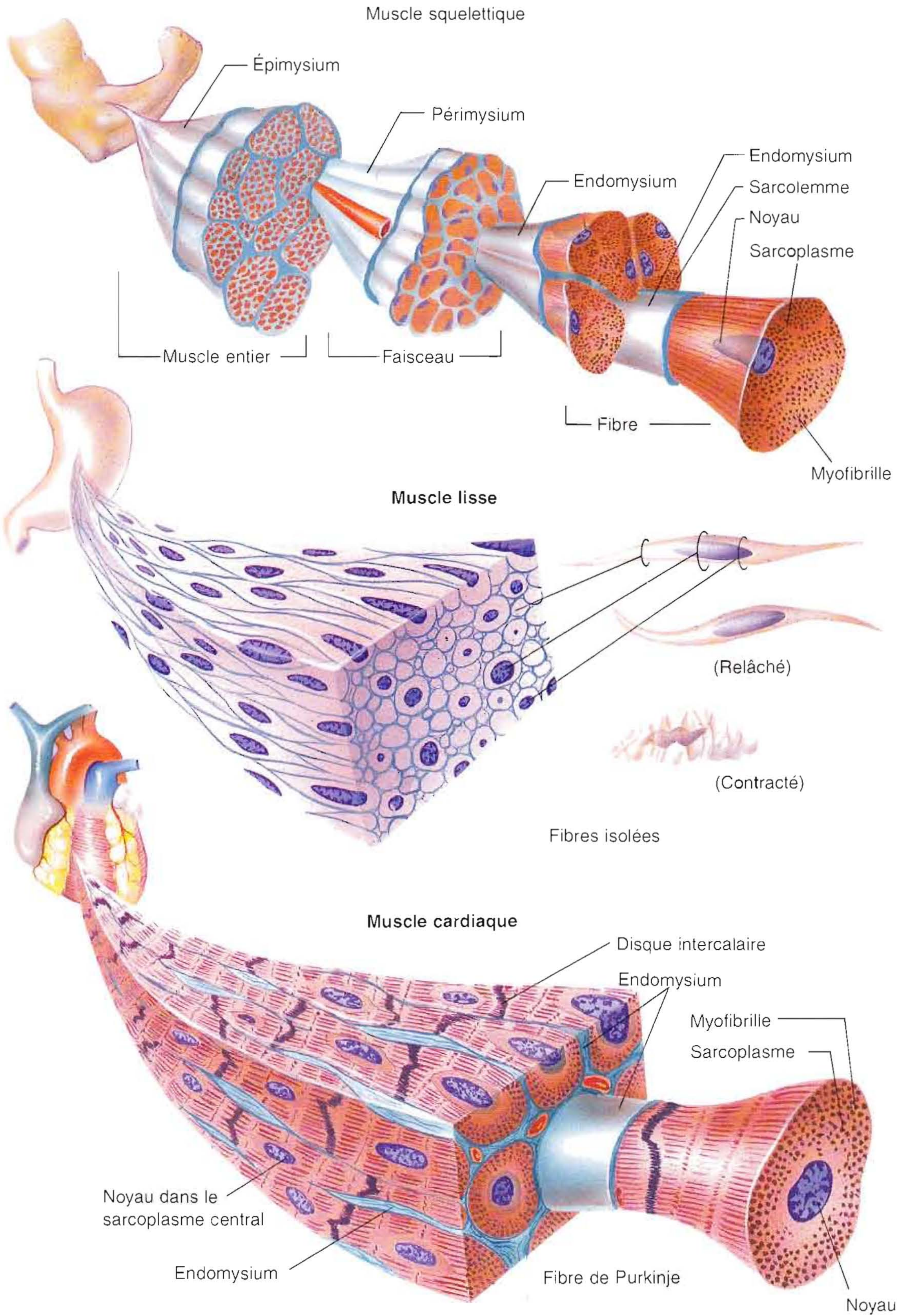


SCHÉMA 6.2. Types de muscle

Résumé de l'histologie

I. Muscle squelettique

A. Coupe longitudinale

1. Les éléments du tissu conjonctif du **périmysium** contiennent des nerfs, des vaisseaux sanguins, du collagène, des fibroblastes et parfois d'autres types cellulaires. L'**endomysium** est composé de fines fibres de réticuline et d'une lame basale, dont aucune des deux n'est visible en microscopie optique.
2. Les **cellules du muscle squelettique** apparaissent comme de longues fibres cylindriques parallèles, de diamètre à peu près uniforme. Les noyaux sont nombreux et localisés à la périphérie. Les noyaux des **cellules satellites** peuvent être visibles. Les striations transversales, **A**, **I**, **Z**, doivent être clairement visibles à plus fort agrandissement et à immersion à l'huile (ou même « à sec »), la **zone H** et le **disque M** doivent être visibles sur de bonnes préparations.

B. Coupe transversale

1. Des éléments du tissu conjonctif sont visibles, particulièrement les **noyaux des fibroblastes**, les **capillaires** coupés transversalement, d'autres petits **vaisseaux sanguins** et des **nerfs**.
2. Les cellules musculaires apparaissent, vues en coupe, sous la forme de polygones irréguliers ayant tous plus ou moins la même taille. Les **myofibrilles** présentent un aspect pointillé au sein des fibres, fréquemment regroupées en amas distincts mais artéfactuels, appelés champs de Cohnheim. En périphérie, un **noyau** ou deux peuvent être observés dans de nombreuses fibres. Les faisceaux sont étroitement associés, mais un **endomysium** fin entourant chaque cellule est clairement identifié.

II. Muscle cardiaque

A. Coupe longitudinale

1. Les éléments du tissu conjonctif sont clairement identifiables à cause de la présence de **noyaux** qui sont beaucoup plus petits que ceux des cellules musculaires cardiaques. Le tissu conjonctif est riche en éléments vasculaires, spécialement des **capillaires**. L'**endomysium** est présent mais indiscernable.
2. Les **cellules musculaires cardiaques** forment de longues **fibres musculaires** branchées et anastomosées. Les **noyaux** ovalaires sont volumineux, localisés au centre de la cellule, et apparaissent légèrement vésiculés. Les **bandes A** et **I** sont présentes mais ne sont pas aussi clairement définies que dans le muscle squelettique. Les **disques intercalaires**, marquant les limites des cellules musculaires cardiaques contiguës, ne sont visibles que si des colorations spéciales sont utilisées. Des **fibres de Purkinje** sont parfois visibles.

B. Coupe transversale

1. Les éléments du tissu conjonctif séparant les fibres musculaires les unes des autres sont évidents, puisque les **noyaux** de ces cellules sont beaucoup plus petits que ceux des cellules musculaires cardiaques.
2. Les **fibres musculaires** vues en coupe transversale ont un aspect irrégulier et des tailles variables. Les **noyaux** sont rares mais volumineux, et localisés au centre de la cellule. Les **myofibrilles** sont regroupées dans les champs de Cohnheim (un artéfact de fixation) dans une disposition radiale. Occasionnellement des **fibres de Purkinje** sont notées.

III. Muscle lisse

A. Coupe longitudinale

1. Les éléments du tissu conjonctif entre les fibres musculaires sont peu abondants et consistent en de fines **fibres de réticuline**. Les faisceaux volumineux ou les couches de fibres musculaires sont séparés par du tissu conjonctif lâche qui contient des vaisseaux sanguins et des nerfs.
2. Les **cellules musculaires lisses** sont des structures fusiformes, étroitement associées en quinconce, dont les noyaux localisés au centre sont oblongs. Lorsque les fibres musculaires se contractent, leurs noyaux prennent un aspect caractéristique en spirale.

B. Coupe transversale

1. Une quantité très limitée de tissu conjonctif, principalement des **fibres de réticuline**, peut être visible dans les espaces intercellulaires. Les feuillets et les faisceaux de muscle lisse sont séparés les uns des autres par du tissu conjonctif lâche dans lequel des éléments neurovasculaires sont évidents.
2. Puisque les **cellules musculaires lisses** sont des structures fusiformes, étroitement associées en quinconce, des coupes transversales produisent d'une manière homogène des profils circulaires de diamètres variables. Seuls les profils les plus larges contiennent des **noyaux**; par conséquent, en coupe transversale, seulement un nombre limité de noyaux sera présent.

Résumé de l'histophysiologie

I. Myofilaments

Les filaments fins (7 nm de diamètre et 1 µm de long) sont composés d'**actine-F**, qui est une double hélice de polymères de molécules d'**actine-G**, semblable à un collier de perles enroulé sur lui-même. Chaque sillon contient des molécules de **tropomyosine** linéaires mises bout à bout. Une molécule de **troponine** composée de trois polypeptides, **troponine T (TnT)**, **troponine I (TnI)** et **troponine C (TnC)**, est associée à chaque molécule de tropomyosine. La TnI se lie à l'actine, masquant son site actif (là où elle est capable d'interagir avec la myosine), la TnT se lie à la tropomyosine, et la TnC (une molécule similaire à la **calmoduline**) a une grande affinité pour les ions calcium. L'**extrémité positive** de chaque filament fin est reliée à un disque Z (par de l'α-actinine et de la nébuline), alors que l'**extrémité négative** s'étend jusqu'à la jonction entre les bandes A et I.

Les filaments épais (15 nm de diamètre et 1,5 µm de long) sont composés de 200 à 300 **molécules de myosine** disposées antiparallèlement. Chaque molécule de myosine est composée de deux paires de chaînes légères et de deux chaînes lourdes identiques. Chaque **chaîne lourde de myosine** ressemble à un club de golf, avec une queue linéaire et une tête globulaire, où les queues sont enroulées l'une autour de l'autre comme une hélice. La digestion enzymatique à la **trypsine** de la chaîne lourde de myosine la coupe en un segment linéaire (principalement la queue) **(méromyosine légère)** et un segment globulaire (fragments S1) avec une courte partie linéaire (fragment S2) de la queue **(S1 + S2 = méromyosine lourde)**. Chaque paire de **chaîne légère de myosine** est associée avec un des fragments S1. Les fragments S1 ont une activité ATPase mais requièrent l'association avec l'actine pour que cette activité se manifeste. Les filaments épais sont accrochés aux disques Z par la **titine**, protéine linéaire et élastique, et sont reliés aux filaments épais adjacents, au niveau de la ligne M, par la protéine **myomésine.** De plus, la **protéine C**, un autre constituant des filaments épais, est aussi associée à la ligne M.

II. Modèle de la contraction musculaire, filaments coulissants

Lors de la **contraction**, les filaments fins glissent entre les filaments épais, pénétrant plus profondément dans la bande A ; le sarcomère devient donc plus court, alors que les myofilaments restent de la même longueur. La conséquence du glissement des filaments est que les bandes I et H disparaissent, la bande A reste de la même largeur (qu'avant la contraction), les disques Z sont rapprochés et la totalité du sarcomère est de longueur réduite.

À la suite de la transmission de l'influx nerveux à travers la jonction neuromusculaire, les **tubules T** transportent le courant à travers la cellule musculaire. Les **canaux calciques contrôlés par le voltage** des citernes terminales du **réticulum sarcoplasmique (SR)** s'ouvrent, permettant l'influx d'ions Ca^{2+} dans le cytosol. La **troponine C** des filaments fins lie les ions calcium et change de conformation, poussant la **tropomyosine** plus profondément dans le sillon des filaments d'actine F, exposant ainsi le **site actif** (site de liaison à la myosine) de la molécule d'**actine**.

L'**ATP**, lié à la tête globulaire (**fragment S1**) de la molécule de myosine, est **hydrolysé**, mais l'**ADP** et le P_i **restent attachés** sur S1. La molécule de myosine pivote de façon à ce que la tête de myosine se rapproche du site actif de la molécule d'actine. La fraction P_i est relarguée, et en présence de **calcium**, une interaction a lieu entre l'**actine** et la **myosine**. L'**ADP** lié est relâché, et la **tête de myosine** modifie sa conformation, **déplaçant le filament fin** vers le centre du sarcomère. Un nouvel **ATP** s'attache à la tête globulaire, et la **myosine** se dissocie du site actif de l'**actine**. Ce cycle est répété 200 à 300 fois pour une contraction complète du sarcomère.

La **relaxation** a lieu lorsque la **pompe à calcium** du **RS** transporte le calcium du cytosol dans les citernes du RS, où il est lié à la **calsequestrine**. La diminution du Ca^{2+} cytosolique induit la dissociation des ions calcium liée à la molécule de TnC qui retourne à son état conformationnel précédant, la tropomyosine retourne à sa localisation initiale, et le site actif de la molécule d'actine est à nouveau masqué.

III. Muscle lisse

A. Éléments contractiles

Alors que les **filaments épais** et **fins** des muscles lisses ne sont pas arrangés en myofibrilles, ils sont organisés de manière à avoir un alignement oblique par rapport à l'axe longitudinal de la cellule. Les **molécules de myosine** du muscle lisse sont inhabituelles puisque la **fraction légère de méromyosine** est repliée de telle manière que son extrémité libre se lie à une région affine de la portion globulaire S1. Les filaments fins sont attachés à du **cytoplasme dense**, analogue aux disques Z (contenant l'α-actinine), comme le sont les **filaments intermédiaires** (la **desmine** dans les cellules musculaires non vasculaires et la **vimentine** dans les cellules musculaires lisses vasculaires). Le cytosol est riche en **calmoduline** et en enzyme **kinase de chaîne légère de myosine**.

B. Contraction

Le calcium, relargué des caveolae, se lie à la calmoduline. Le **complexe Ca^{2+}-calmoduline** active la kinase de chaîne légère de myosine, qui **phosphoryle** une des **chaînes légères de myosine**, modifiant sa conformation, ce qui libère l'extrémité libre de la méromyosine légère de la fraction S1. L'**ATP** lie **S1**, et l'interaction résultante entre l'actine et la myosine est similaire à celle du muscle squelettique (et cardiaque). Tant que le calcium et l'ATP sont présents, la cellule musculaire lisse est contractée. La contraction du muscle lisse dure plus longtemps mais est plus lente que la contraction du muscle cardiaque ou squelettique.

Chapitre 7

Tissu nerveux

Le tissu nerveux, l'un des quatre tissus constitutifs du corps, est spécialisé dans la réception de l'information provenant de l'extérieur et du milieu intérieur. L'information est traitée, intégrée et comparée avec des expériences emmagasinées et/ou des réponses prédéterminées (réflexe), pour sélectionner et effectuer une réponse appropriée. La réception de l'information est la fonction du **système nerveux périphérique (SNP)**. Les processus d'intégration, l'analyse et la réponse sont le fait de l'encéphale et de la moelle épinière qui constituent le **système nerveux central (SNC)** avec sa substance grise et sa substance blanche. La transmission de la réponse à l'organe effecteur est encore dévolue au système nerveux périphérique. On devrait donc considérer le système nerveux périphérique comme une extension physique du système nerveux central, et de ce fait la séparation des deux n'impliquerait pas une dichotomie stricte.

Le système nerveux peut aussi être divisé fonctionnellement en systèmes nerveux somatique et autonome. Le **système nerveux somatique** exerce un contrôle conscient sur des fonctions volontaires, alors que le **système nerveux autonome** contrôle des fonctions involontaires. Le système nerveux autonome est un système moteur, agissant sur le muscle lisse, le muscle cardiaque et certaines glandes. Ses deux composants **sympathique** et **parasympathique** agissent, habituellement, de concert pour maintenir l'homéostasie. Le premier prépare le corps à des actions selon un mode d'alarme alors que le second fonctionne pour «calmer» le corps.

Le système nerveux central est protégé par une enveloppe osseuse constituée par le crâne et la colonne vertébrale, et par les **méninges**, feuillets de tissus conjonctifs disposés en trois couches. La méninge la plus externe est la **dure-mère** épaisse et fibreuse. L'**arachnoïde**, à la face profonde de la dure-mère, est une membrane de tissu conjonctif avasculaire. La plus interne, la **pie-mère** vascularisée, est le revêtement le plus intime du système nerveux central. Le **liquide céphalo-rachidien (LCR)** est situé entre ces deux dernières.

Voir les schémas 7.1 et 7.2.

NEURONES ET CELLULES DE SOUTIEN

L'unité fonctionnelle et structurale du système nerveux est le **neurone**, une cellule qui est hautement spécialisée afin d'assurer ses deux fonctions essentielles : l'excitabilité et la conduction. Chaque neurone est constitué d'un **corps cellulaire (soma, périkaryon)** et d'expansions de longueurs variées, appelées axones et dendrites. Un neurone possède un seul axone. Cependant, et selon le nombre de dendrites qu'il possède, un neurone peut être **unipolaire** (pas de dendrite), **bipolaire** (un dendrite) ou **multipolaire** (plusieurs dendrites). Une catégorie supplémentaire existe dans laquelle le dendrite unique et l'axone fusionnent durant le développement embryonnaire, donnant la fausse apparence d'un neurone unipolaire : il est ainsi appelé **neurone pseudo-unipolaire**.

L'information est transférée d'un neurone à l'autre à travers un espace ou fente intercellulaire, la synapse. Selon la partie des neurones participant à la formation de la synapse, elle peut être axodendritique dans la majorité des cas, axosomatique, axoaxonique ou dendrodendritique. La plupart des synapses sont axodendritiques et mettent en jeu une **substance neurotransmettrice** (telle que l'acétylcholine) qui est libérée par l'axone du premier neurone dans la fente synaptique. L'agent chimique déstabilise momentanément la membrane plasmique du dendrite, et une vague de dépolarisation parcourt le second neurone, ce qui entraîne la libération d'une substance neurotransmettrice à la terminaison de son propre axone. Ce type de synapse chimique est une **synapse excitatrice** qui permet la transmission d'une impulsion. Un autre type de synapse peut interrompre la transmission d'une impulsion en stabilisant la membrane plasmique du second neurone : elle est appelée **synapse inhibitrice**.

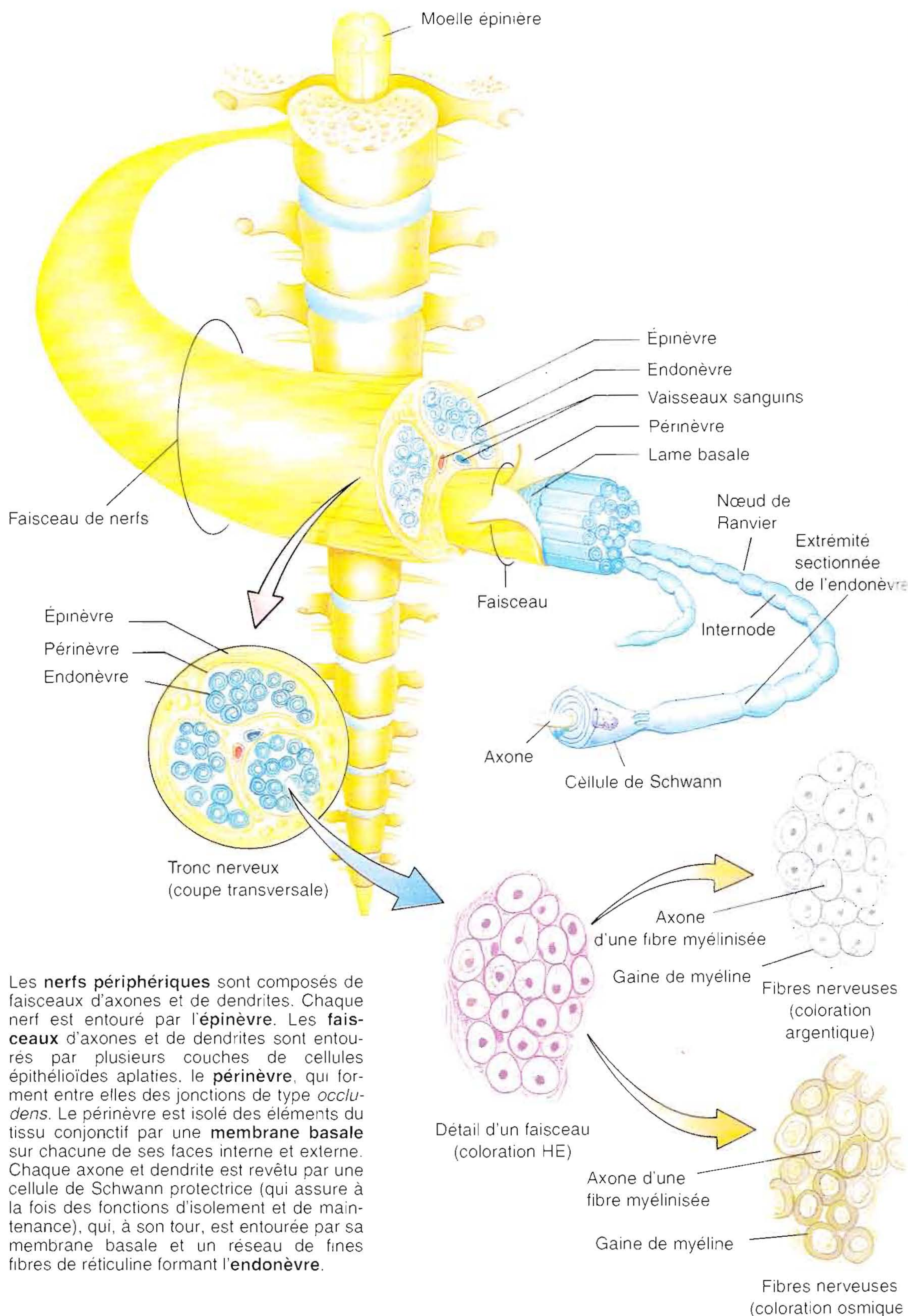
Afin de prévenir une dépolarisation spontanée ou accidentelle de la membrane plasmique des cellules nerveuses, des cellules spécialisées fournissent une couverture physique sur l'ensemble de sa surface. Dans le SNC, ces cellules sont appelées **astrocytes** et oligodendrocytes, alors que dans le SNP, ce sont les cellules capsulaires et les cellules de Schwann. L'**oligodendroglie** et les **cellules de Schwann** ont la possibilité de former des **gaines de myéline** autour des axones, ce qui augmente la vitesse de conduction de l'influx le long de l'axone. La région au niveau de laquelle les gaines de myéline d'une cellule de Schwann (ou d'oligodendrocytes) se termine et celle où la suivante commence

est appelée **nœud de Ranvier**. De plus, le SNC possède une **microglie**, faite de macrophages dérivés de la **lignée monocytaire** et des **cellules épendymaires** qui bordent les ventricules cérébraux et le canal épendymaire de la moelle épinière.

Certains termes doivent être définis afin de faciliter la compréhension du système nerveux. Un **ganglion** est un ensemble de corps cellulaires de neurones dans le système nerveux périphérique, alors que le même rassemblement de cellules dans le système nerveux central est appelé **noyau**. Un faisceau d'axones transitant ensemble dans le système nerveux central est appelé **tractus (faisceau, colonne)**, alors que le même faisceau dans le système nerveux périphérique est appelé **nerf périphérique** (nerfs).

NERFS PÉRIPHÉRIQUES

Les **nerfs périphériques**, constitués de nombreuses fibres nerveuses rassemblées en plusieurs faisceaux, sont entourés d'une gaine épaisse de tissu conjonctif, l'**épinèvre**. Chaque faisceau à l'intérieur de l'épinèvre est entouré par le **périnèvre** constitué d'une couche de tissu conjonctif externe et une couche interne de cellules épithélioïdes aplaties. Chaque fibre nerveuse et cellule de Schwann associée possède sa propre enveloppe de tissu conjonctif, l'**endonèvre**, dont les constituants comprennent des fibroblastes, un éventuel macrophage et des fibres de collagène et de réticuline.



Les **nerfs périphériques** sont composés de faisceaux d'axones et de dendrites. Chaque nerf est entouré par l'**épinèvre**. Les **faisceaux** d'axones et de dendrites sont entourés par plusieurs couches de cellules épithélioïdes aplaties, le **périnèvre**, qui forment entre elles des jonctions de type *occludens*. Le périnèvre est isolé des éléments du tissu conjonctif par une **membrane basale** sur chacune de ses faces interne et externe. Chaque axone et dendrite est revêtu par une cellule de Schwann protectrice (qui assure à la fois des fonctions d'isolement et de maintenance), qui, à son tour, est entourée par sa membrane basale et un réseau de fines fibres de réticuline formant l'**endonèvre**.

SCHÉMA 7.1. Morphologie d'un nerf périphérique rachidien

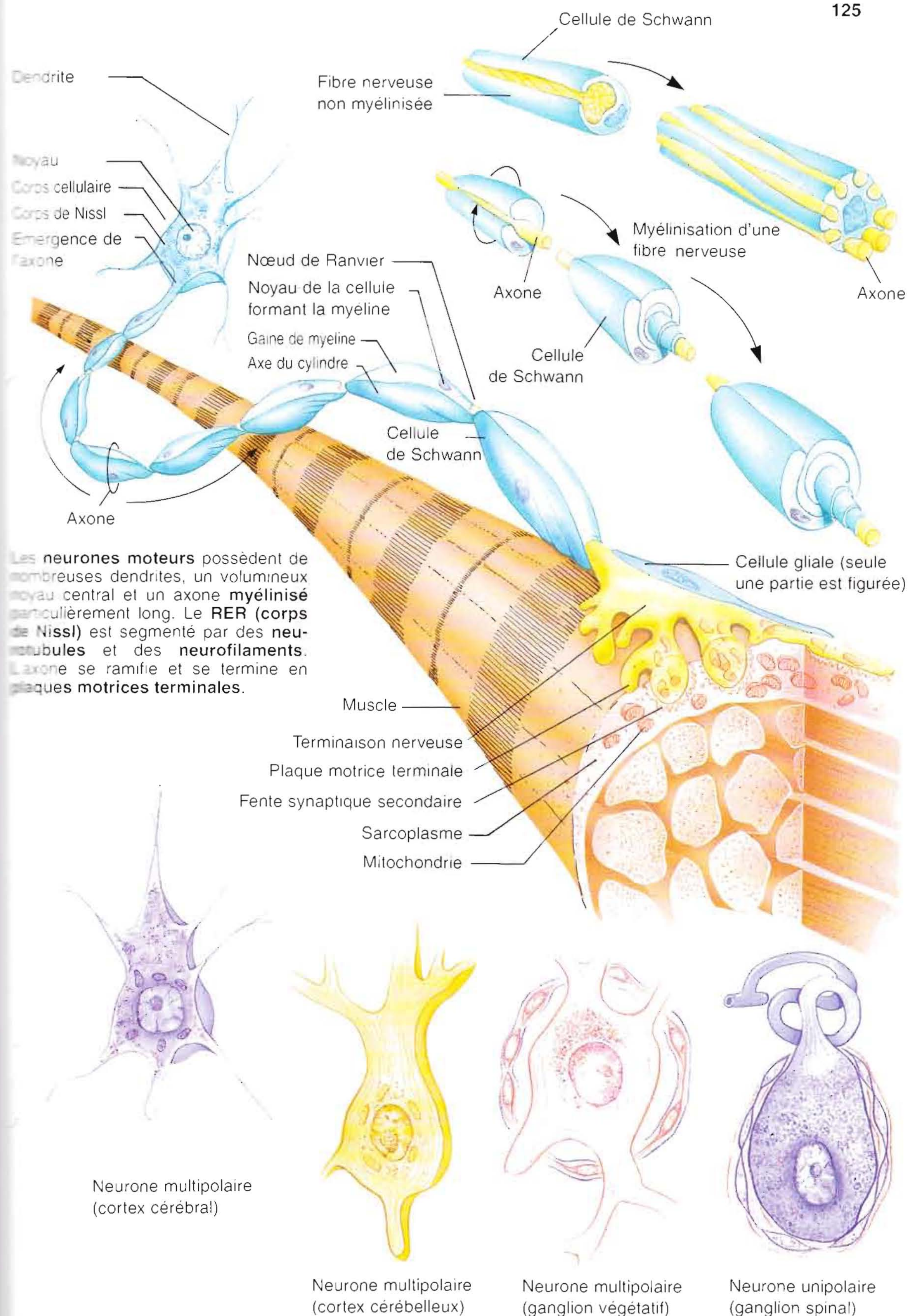


SCHÉMA 7.2. Neurone et jonction neuromusculaire

Résumé de l'histologie

I. Moelle épinière

A. Substance grise

La **substance grise**, située en position centrale et ayant plus ou moins la forme d'un H, est constituée de deux **cornes dorsales** et deux **cornes ventrales**. Les cornes ventrales contiennent de nombreux **corps cellulaires de neurones multipolaires (neurones moteurs)**. Le périkaryon possède un volumineux **noyau** clair et un **nucléole** dense. Son cytoplasme est rempli d'agrégats de corps de **Nissl** basophiles (réticulum endoplasmique rugueux) qui s'étendent dans les **dendrites** mais non dans l'**axone**. L'origine de l'axone est marquée par le **cône d'implantation de l'axone du corps cellulaire** (cône d'émergence) (N.d.T.). On retrouve de nombreux petits noyaux dans la substance grise : ce sont ceux des différentes cellules de la **névroglie**. Les fibres nerveuses et les expansions des cellules gliales dans la substance grise constituent le « neuropile ». Les parties droite et gauche de la substance grise sont connectées l'une à l'autre par la **commissure grise**, qui contient le **canal épendymaire** bordé par une seule couche cubique de **cellules épendymaires**.

B. Substance blanche

La **substance blanche** de la moelle épinière est localisée en périphérie et est constituée de **fibres ascendantes** et **descendantes**. Ces fibres sont, pour la plupart, **myélinisées** (par l'**oligodendroglie**) et responsables de la coloration blanche du tissu vivant. Les **noyaux** observés dans la substance blanche sont ceux des différentes cellules gliales.

C. Méninges

Les **méninges** de la moelle épinière comprennent trois couches. La plus interne est la **pie-mère**, entourée par l'**arachnoïde** qui, à son tour, est recouverte par la **dure-mère**, épaisse constituée de collagène.

II. Cervelet

A. Cortex

Le **cortex** du cervelet est constitué d'une **couche moléculaire** externe et d'une couche des grains interne avec une seule assise de **cellules de Purkinje** interposées entre les deux précédentes. Les **périkaryons** de la couche moléculaire sont petits et relativement peu nombreux. La plupart des fibres sont non myélinisées. Les **cellules de Purkinje** sont facilement reconnaissables par leur localisation, leur grande taille et leur **arborisation dendritique** très riche. La couche des grains contient des cordons serrés de noyaux qui sont ceux des **cellules granulaires** et des régions intermédiaires claires appelées **glomérules** (ou îlots cérébelleux). Il s'agit essentiellement de zones de synapses sur les dendrites des cellules granulaires.

B. Médullaire

La **médullaire** (masse interne de **substance blanche**) est la région de **substance blanche** située en profondeur après la couche des grains du cervelet, composée essentiellement de fibres myélinisées et de **cellules gliales** qui lui sont associées.

III. Cerveau

A. Cortex

Le **cortex cérébral** est constitué de **substance grise**, subdivisé en six couches, chacune contenant des neurones dont la morphologie est caractéristique de cette couche. Les types de neurones principaux sont les **cellules pyramidales**, les **cellules étoilées (granulaires)**, les **cellules horizontales** et les **« cellules inversées »** (**Martinotti**). La description suivante se réfère au néocortex, et est présentée de la superficie à la profondeur. La première couche est située juste sous la pie-mère, alors que la sixième couche est la couche du cortex la plus profonde bordant la substance blanche centrale du cerveau.

1. Couche moléculaire

Composée de **cellules horizontales** et de leurs expansions cellulaires.

2. Couche granulaire externe

Constituée essentiellement de nombreux corps cellulaires de **cellules étoilées**.

3. Couche pyramidale externe

Grandes **cellules pyramidales** et **cellules étoilées**.

4. Couche granulaire interne

Cellules étoilées tassées les unes contre les autres, la plupart sont petites, bien que certaines soient plus grandes.

5. Couche pyramidale interne

Des **cellules pyramidales** moyennes ou grandes constituent cette couche.

6. Couche multiforme

Constituée de cellules de forme variable, la plupart sont fusiformes. Cette couche contient aussi des **cellules de Martinotti**.

B. Substance blanche

La substance **blanche sous-corticale** est située dans la profondeur du cortex et est composée essentiellement de fibres myélinisées et de cellules **gliales** qui lui sont associées.

IV. Plexus choroïdes

Les **plexus choroïdes** sont constitués de touffes de petits éléments vasculaires (dérivés de la pie-mère et de l'arachnoïde) qui sont recouverts par des **cellules épendymaires modifiées** (cubiques simples). Ces structures, situées dans les cavités ventriculaires encéphaliques, sont responsables de la formation du **liquide céphalo-rachidien** (LCR).

V. Ganglions spinaux des racines dorsales (GSRD)

A. Neurones

Les **corps** cellulaires de ces neurones sont **pseudo-unipolaires** avec de volumineux noyaux et nucléoles. Les **cellules capsulaires** reconnaissables par leur petit noyau rond entourent chaque corps cellulaire pseudo-unipolaire. Les **fibroblastes** (cellules satellites) sont aussi visibles. Il n'y a pas de synapse dans les GSRD.

B. Fibres nerveuses

Les **fibres nerveuses** sont, pour la plupart, myélinisées et traversent les GSRD rassemblées en faisceaux.

C. Tissu conjonctif

Le GSRD est entouré par du **tissu conjonctif** riche en collagène dont des septa pénètrent l'intérieur du ganglion.

VI. Nerf périphérique

A. Coupe longitudinale

Les fibres parallèles sont colorées en rose pâle par l'hématoxyline et l'éosine, bien que les **cellules de Schwann** et parfois les noyaux du **fibroblaste** soient facilement visibles. L'aspect le plus caractéristique est le trajet, en apparence ondulé, en zigzag, des fibres nerveuses. À faible grandissement, le **périnèvre** est facilement identifiable, alors qu'à un plus fort grandissement, les **nœuds de Ranvier** peuvent être reconnaissables.

B. Coupe transversale

L'aspect le plus caractéristique des coupes transversales de fibres nerveuses est le grand nombre de petits cercles irréguliers centrés par des points. De fins rayons semblent traverser l'espace apparemment vide entre le point et la circonférence du cercle ; ils représentent le **neurolemme**, la **myéline (neurokératine)** extraite et l'**axone central**. Occasionnellement, des noyaux en forme de croissant **étreignent** la myéline ; ce sont ceux des **cellules de Schwann**. L'**endonèvre** peut aussi contenir des **noyaux** de fibroblastes. À faible grandissement, les **périnèvres** de plusieurs faisceaux de fibres nerveuses sont distinguées facilement. Lorsqu'elle est colorée par le tétroxyde d'osmium (OsO_4), la **gaine de myéline** apparaît comme une structure sombre cylindrique, d'aspect plus clair en son centre.

Résumé de l'histophysiologie

I. Potentiel membranaire de repos

La concentration normale de K^+ est environ 20 fois plus élevée à l'intérieur de la cellule qu'à l'extérieur, alors que la concentration de Na^+ est 10 fois plus élevée à l'extérieur de la cellule qu'à l'intérieur, en partie à cause de l'action d'une pompe **Na^+-K^+**. Le potentiel de repos, de part et d'autre de la membrane du neurone, est maintenu grâce à l'existence, dans la membrane plasmique, de **canaux potassiques perméables**. C'est à travers ces canaux que les ions K^+ diffusent de l'intérieur vers l'extérieur de la cellule imperméable aux molécules intracellulaires chargées négativement, établissant ainsi une **charge positive sur le versant externe** et une **charge négative sur le versant interne** de la membrane du neurone, avec un différentiel total d'environ 40-100 mV.

II. Potentiel d'action

Le **potentiel d'action** est une activité électrique au cours de laquelle des charges se déplacent le long de la surface de la membrane. Il s'agit d'une **réponse de type «tout ou rien»** dont la durée et l'amplitude sont constantes. Certains axones sont capables de conduire jusqu'à 1 000 impulsions/s.

La **génération d'un potentiel d'action** commence lorsqu'une zone de la membrane plasmique est **dépolarisée**. Lorsque le potentiel de repos décroît, un seuil est atteint, les canaux Na^+ contrôlés par la différence de potentiel (voltage) s'ouvrent, le Na^+ s'engouffre dans la cellule, et le potentiel de repos est alors **inversé** de telle manière que l'intérieur se positive par rapport à l'extérieur. En réponse à cette inversion du **potentiel de repos**, les canaux Na^+ se ferment, et durant les 1-2 ms suivantes ils ne peuvent être ouverts (**période réfractaire**). La dépolarisation entraîne également l'**ouverture** de canaux potassiques contrôlés par la différence de potentiel au travers desquels des ions potassium sortent de la cellule, repolarisant ainsi la membrane et clôturant ainsi non seulement la période réfractaire du canal sodium mais aussi la fermeture du canal potassium contrôlé par la différence de potentiel.

Le mouvement d'ions Na^+ qui pénètrent dans la cellule entraîne la dépolarisation de la membrane cellulaire jusqu'à la terminaison de l'axone (**conduction orthodromique**). Bien que les ions sodium puissent aussi se mobiliser à partir de la terminaison de l'axone (**conduction antidromique**), ils ne peuvent pas affecter les canaux sodiques par voie antidromique, puisque ces canaux sont en période réfractaire.

III. Jonction neuromusculaire

Les mitochondries, les vésicules synaptiques et les éléments du réticulum endoplasmique lisse sont présents dans la terminaison axonale. L'axolemme impliqué dans la formation de la synapse est **appelé membrane présynaptique**, alors que la contrepartie au niveau du sarcolemme est appelée **membrane postsynaptique**. La membrane présynaptique contient des canaux sodiques, des canaux calciques contrôlés par la différence de potentiel et des **protéines de transport** pour les co-transports de Na^+ et de choline. La membrane postsynaptique contient des récepteurs à l'acétylcholine ainsi que de discrètes invaginations appelées **fentes synaptiques secondaires**. Une lame basale contenant l'enzyme **acétylcholinestérase** est également associée à la membrane postsynaptique. Lorsque l'impulsion atteint le bouton terminal, les canaux sodiques s'ouvrent, la membrane présynaptique se dépolarise, entraînant l'ouverture des canaux calciques contrôlés par la différence de potentiel et l'influx de Ca^+ à l'intérieur du bouton terminal. La concentration intracellulaire élevée de calcium induit la fusion des vésicules synaptiques contenant l'**acétylcholine**, des protéoglycanes et de l'ATP avec la membrane présynaptique et le relargage de leurs contenus dans la fente synaptique. Cet excès de membrane sera recyclé par la formation de puits à clathrine, maintenant ainsi la morphologie et la surface nécessaires à la membrane présynaptique. L'acétylcholine sécrétée se lie aux **récepteurs à l'acétylcholine** situés sur le sarcolemme, ouvrant ainsi les **canaux sodiques**, ce qui entraîne un influx de sodium dans la cellule musculaire, responsables de la dépolarisation de la membrane postsynaptique, et en conséquence de la génération d'un potentiel d'action et de la contraction de la cellule musculaire. L'**acétylcholinestérase** de la lame basale clive l'acétylcholine en **choline** et acétate, assurant ainsi qu'une décharge unique de substances neurotransmettrices ne continuera pas à générer un excès de potentiels d'action. La choline est reprise par le bouton terminal par l'intermédiaire de protéines de transport qui sont activées par un gradient de sodium; elle est alors complexée avec de l'acétate activé (produit par les mitochondries), lors d'une réaction catalysée par l'**acétylcholine transférase**, pour former l'acétylcholine. L'acétylcholine nouvellement formée est transportée dans des vésicules synaptiques en formation par des protéines transporteuses de type antiport couplées à une pompe à protons.

IV. Neurotransmetteurs

Les **neurotransmetteurs** sont des molécules de communication (messagers chimiques) qui sont libérées par la membrane présynaptique et qui induisent une réponse par liaison à des récepteurs moléculaires (protéines intégrales) de la membrane postsynaptique. Les neurotransmetteurs sont variés

dans leur composition ; ils sont classés selon leur structure chimique en cholinergiques, monoaminergiques, peptidergiques, GABAergiques, glutamatergiques et glycinergiques.

Tableau 7.1. Neurotransmetteurs

Neurotransmetteur	Agent chimique	Intérêt
Cholinergique	Acétylcholine	Anormal dans la chorée de Huntington
Monoaminergique		
Catechol-aminergique	Dopamine ; épinephrine ; norépinephrine	Absent dans le parkinsonisme ; système nerveux sympathique ; régulation de l'humeur
Indol-aminergique	Sérotonine	Taux faibles : dépression, insomnie ; taux élevés : manie
Peptidergique		
Opioïde	Endorphines	Fonction endocrine
	Enképhalines	Antalgique
	Dynorphines	Antalgique ?
Non-opioïde	Substance P	(Excitation) transmission de la douleur ; accélère le métabolisme
	Somatostatine	Abaissé dans le tissu cérébral des patients atteints de maladie d'Alzheimer
GABAergique	Acide γ-aminobutyrique	Neurotransmetteur inhibiteur cérébral majeur
Glutamatergique	Glutamate	Neurotransmetteur excitateur cérébral majeur
Glycinergique	Glycine	Neurotransmetteur inhibiteur médullaire majeur